



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DEL INICIO PRECOZ DEL
TRATAMIENTO CONSERVADOR EN LA EVOLUCIÓN
DE LA VEJIGA NEUROPÁTICA**

LAURA BURGOS LUCENA

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DEL INICIO PRECOZ DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN LA EVOLUCIÓN DE LA VEJIGA NEUROPÁTICA

LAURA BURGOS LUCENA

Madrid, 2015

DIRECTORES DE TESIS:

DRA MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ URRUTIA
DR JUAN ANTONIO TOVAR LARRUCEA

DECLARACIÓN DE LOS DIRECTORES

D Juan Antonio Tovar Larrucea, Catedrático Emérito de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, y

D^a María José Martínez Urrutia, Profesora Asociada de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid y Médico Adjunto del Departamento de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, declaran:

QUE el trabajo “Influencia del inicio precoz del tratamiento conservador en la evolución de la vejiga neuropática” presentado por la Licenciada en Medicina D^o Laura Burgos Lucena para optar al título de Doctor, ha sido realizado íntegramente en nuestro Departamento y bajo nuestra dirección.

QUE representa un meritorio esfuerzo para el estudio clínico descriptivo y analítico de una amplia serie de pacientes en edad pediátrica tratados en nuestro hospital por vejiga neuropática.

QUE ha sido realizado con objetivos claramente establecidos, metodología científica adecuada y rigor en la evaluación de los resultados obtenidos, así como con claridad expositiva.

QUE se trata de una aportación de valor científico indudable que reúne todos los requisitos para ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Lo que hacemos constar en Madrid a 15 de Septiembre de 2015.

Prof Dr Juan Antonio Tovar Larrucea

Prof Dra M^a José Martínez Urrutia

A mi abuelo,

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi directora de tesis, la Dra María José Martínez Urrutia, su iniciativa, dedicación y disponibilidad en la realización de esta tesis, así como su constante apoyo, siendo mi guía desde que la conozco.

Al Dr Tovar, por sus continuas enseñanzas, por las oportunidades que me brindó y por el honor de tenerlo de director de esta tesis.

Al Dr López Pereira, por transmitirme lo apasionante de esta patología y de la dedicación a sus pacientes y por compartir conmigo su amplia experiencia.

A la Dra Madero, por su paciencia, su continua presencia y por la enorme labor que ha supuesto su participación en esta tesis.

A Obdulia, por su constante labor, amabilidad y compromiso.

A mis compañeros de La Paz. Por lo que han supuesto y siempre serán para mí.

Al Dr Leopoldo Martínez, por su capacidad y su inestimable ayuda.

A mis amigas, Susana Rivas, Rocío Espinosa, Mariángeles y Rocío Vera, por su cariño y sus ánimos. Y a mis compañeros, el Dr Angulo, Dr Parente y Dr Ortiz, por la suerte de compartir con ellos el día a día.

A mi madre, por estar siempre a mi lado y quererme tan bien. A mi padre, por transmitirme la capacidad de esfuerzo. A mi hermano, por sus sabias palabras y por lo orgullosa que me hace sentir.

A toda mi familia, por su cariño y apoyo en buenos y malos momentos.

A Eduardo, mi hombro, mi alegría y mi pilar. Por hacerlo posible y por darle sentido.

A mis hijas, Mar y Cristina, por ser lo más importante en mi vida.

ÍNDICE

GLOSARIO	I
-----------------------	---

INTRODUCCIÓN

I. LA VEJIGA NEUROPÁTICA.....	5
a) Incidencia y etiología	5
b) Desarrollo embrionario.....	10
c) Anatomía, inervación y funcionamiento del tracto urinario.....	12
d) Fisiopatología de la VN.....	17
e) Diagnóstico neonatal.....	20
f) Evolución del tratamiento de la VN.....	22
2. ESTUDIOS URODINÁMICOS.....	23
a) Flujometría.....	23
b) Cistomanometría.....	25
c) Estudios de presión-flujo.....	28
d) Patrones urodinámicos en la VN.....	28
3. EL CATETERISMO INTERMITENTE.....	32
4. FARMACOLOGÍA.....	33
a) Anticolinérgicos.....	33
b) Alfa-bloqueantes.....	36
c) Beta-agonistas.....	36
d) Antibioterapia.....	37
5. MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE.....	38
6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	43
a) Toxina botulínica.....	43
b) Neuromodulación.....	44
c) Dilatación uretral.....	45

d) Inyección en cuello vesical.....	45
e) Vesicostomía.....	46
f) Procedimiento de Mitrofanoff.....	47
g) Ampliación vesical.....	48
h) Sling fascial.....	50
i) Esfínter artificial.....	50
j) Cirugía del cuello vesical.....	52
 7. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN INTESTINAL.....	 53
8. MODELOS EXPERIMENTALES.....	54

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.....	57
2. OBJETIVOS.....	57

MATERIAL Y MÉTODOS

1. UBICACIÓN.....	59
2. PACIENTES.....	59
3. MÉTODO DE TRABAJO	
3.1. Recogida de datos y variables analizadas.....	60
3.2. Protocolo diagnóstico	
- Ecografía renal-vesical.....	62
- Cistouretrografía miccional seriada (CUMS).....	62
- Gammagrafía renal.....	63
- Estudio urodinámico.....	63
3.3. Evaluación durante el seguimiento.....	67
3.4. Indicaciones de tratamiento quirúrgico.....	68
3.5. Valoración de función renal.....	69
 4. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	 70
5. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	71

RESULTADOS

I. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA SERIE COMPLETA

I.1. Sexo, edad y etiología.....	73
I.2. Primera visita a consulta.....	73
I.3. Inicio del CI.....	74
I.4. Inicio del tratamiento farmacológico.....	76
I.5. Tratamiento quirúrgico.....	77
I.6. Infecciones durante el seguimiento.....	82
I.7. Última revisión en consulta.....	82

2. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR GRUPOS

2.1. Sexo, edad y etiología.....	84
2.2. Primera visita a consulta.....	85
2.3. Inicio del CI.....	90
2.4. Inicio del tratamiento farmacológico.....	92
2.5. Tratamiento quirúrgico.....	95
2.6. Infecciones durante el seguimiento.....	104
2.7. Última revisión en consulta.....	106

3. PACIENTES REMITIDOS DE OTRAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS..... 110

DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN.....	114
2. FUNCIÓN RENAL EN LA VN.....	115
3. EVOLUCIÓN DE LA VN. ESTUDIOS URODINÁMICOS.....	117
4. TRATAMIENTO CONSERVADOR	
4.1. Cateterismo intermitente.....	121
4.2. Infección y RVU en pacientes con CI.....	124
4.3. Tratamiento farmacológico.....	128

5. AMPLIACIÓN VESICAL.....	131
6. ESFÍNTER ARTIFICIAL.....	138
7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA INCONTINENCIA.....	138
8. NECESIDAD DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.....	141
9. CONTINENCIA.....	142
10. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	144

CONCLUSIONES.....	147
--------------------------	------------

RESUMEN.....	150
---------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA.....	155
--------------------------	------------

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS.....	169
--	------------

GLOSARIO

ATB: antibiótico

AUS: esfínter urinario artificial

AV: ampliación vesical

ATP: trifosfato de adenosina

Bil: bilateral

CI: cateterismo intermitente

CIT: Cloruro de Trosipio

cm: centímetros

CNI: contracción no inhibida

CP: centro pontino

cr: creatinina

CSUR: centros, servicios y unidades de referencia

CUMS: Cistouretrografía miccional seriada

CVE: capacidad vesical estimada

DMSA: gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico

DVE: disinergia vésico-esfinteriana

EA: esfínter artificial

E. coli: Escherichia coli

EMG: electromiograma

H₂O: agua

hr: hora

HT detrusor: hipertrofia del detrusor

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

ICCS: Sociedad Internacional de Continencia en niños

ICS: Sociedad Internacional de Continencia

ITU: infección del tracto urinario

kg: kilogramos

L2: 2ª vértebra lumbar

LPP: leak point pressure

m²: metro cuadrado

mg: miligramos
min: minuto
ml: mililitros
MM: mielomeningocele
MOMS: Management of Myelomeningocele Study
N: nervio
OR: odd ratio
PNA: pielonefritis aguda
PVC: polivinilo
Q_{máx}: flujo máximo
Q_{ave}: flujo medio
RD: riñón derecho
RI: riñón izquierdo
RVU: reflujo vésicoureteral
S2: 2^a vértebra sacra
S4: 4^a vértebra sacra
Sd RC: síndrome de regresión caudal
SN: sistema nervioso
SNA: sistema nervioso autónomo
SNC: sistema nervioso central
SNS: sistema nervioso somático
T11: 11^a vértebra torácica
TB-A: toxina botulínica A
Teratoma sc: teratoma sacrocóxico
TFG: tasa de filtración glomerular
tm: tiempo de micción
TN: tubo neural
tQ: tiempo de flujo
tQ_{máx}: tiempo al flujo máximo
TUI: tracto urinario inferior
Tumor se: tumor del seno endodérmico
TUS: tracto urinario superior
UFC: unidades formadoras de colonias

UHN: ureterohidronefrosis

Unil: unilateral

v: volumen miccional

VN: vejiga neuropática

INTRODUCCIÓN

I. LA VEJIGA NEUROPÁTICA

a) Incidencia y etiología

La vejiga neuropática (VN) se define como la disfunción del tracto urinario inferior (TUI) causada por un trastorno neurológico conocido a cualquier nivel del sistema nervioso (SN). La función del TUI es permitir el almacenamiento de orina y su vaciamiento voluntario, estando ambas funciones controladas por la inervación somática y autonómica del SN. La alteración en la inervación de la vejiga y el esfínter lleva a la disfunción vésico-esfinteriana y al riesgo de deterioro del tracto urinario superior (TUS), dando como resultado la VN.

Las causas de VN pueden ser:

- Congénitas: entre las que se encuentran las mielodisplasias o disrafias neuroespinales y otros defectos anatómicos como la agenesia sacra. Los defectos del tubo neural están entre las malformaciones congénitas más frecuentes.

- Adquiridas: poco frecuentes en la población pediátrica. Pueden ser debidas a traumatismos, tumores, infecciones, patología vascular o degenerativa.

Las mielodisplasias son alteraciones congénitas de la columna vertebral y la médula espinal derivadas de un defecto en el cierre del tubo neural iniciado en la segunda semana de gestación.

En nuestro país las mielodisplasias tienen una incidencia de 1 por cada 1000 recién nacidos vivos [1], aunque en los últimos años ha habido un claro descenso de ésta, debido fundamentalmente a dos factores. En primer lugar, actualmente el diagnóstico prenatal es posible mediante la ecografía realizada a partir de las 18-20 semanas de edad gestacional (Figura 1a) y la determinación de niveles elevados de alfafetoproteína en el líquido amniótico después de la semana 16. Por esta razón ha disminuido de forma considerable el número de embarazos que llegan a término[2]. Y en segundo lugar, la incorporación de suplementos de ácido Fólico a las mujeres en edad fértil ha contribuido sin duda a disminuir la incidencia de esta malformación[3].

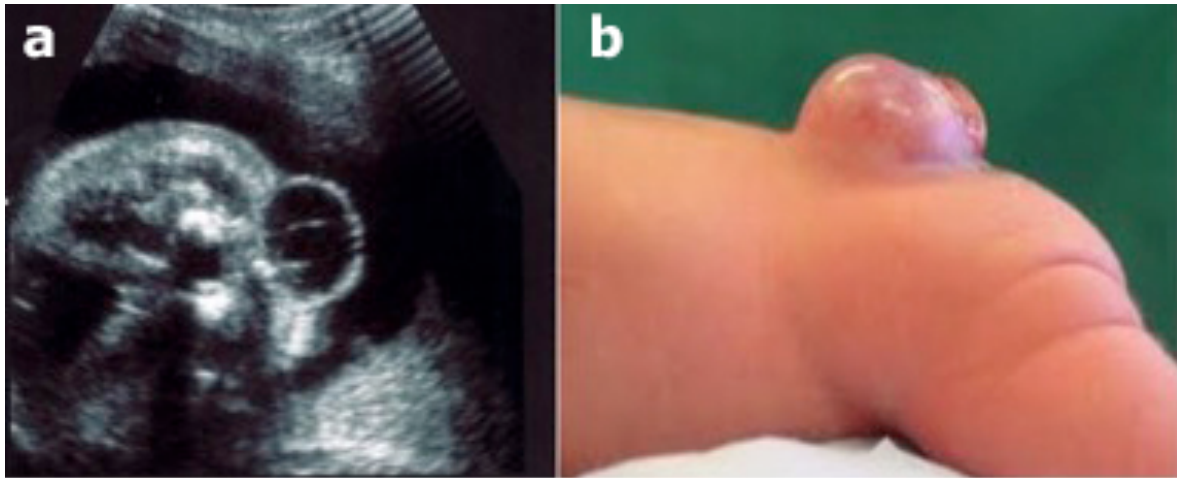


FIGURA 1. Diagnóstico ecográfico (a) y hallazgo postnatal de MM (b)

Las mielodisplasias pueden clasificarse en abiertas, si hay ausencia de cobertura cutánea a ese nivel o cerradas, si no la hay (Figura 1b). Son las siguientes:

Mielodisplasias abiertas:

- Meningocele**, cuando sólo las meninges protruyen por el canal vertebral sin prolapso medular pero con defecto cutáneo suprayacente (Figura 2).
- Mielomeningocele (MM)**, si el tejido neural, ya sean las raíces nerviosas o la médula espinal, protruyen en el meningocele.
- Anencefalia** o ausencia de cerebro, es una malformación incompatible con la vida, resultado del defecto completo de cierre de la porción cefálica del tubo neural.
- Raquisquisis**, que va desde la cranioraquisquisis o apertura completa del tubo neural hasta la lesión limitada a una única vértebra.

Mielodisplasias cerradas:

- Lipomielomeningocele**, si además el tejido graso también está prolapsado. Es un defecto cerrado con cobertura cutánea.

-**Disrafias espinales ocultas**, son mielodisplasias cerradas sin manifestación anatómica externa, que cursan con médula anclada, como las diastematomielias y los lipomas espinales. La diastematomielia es una forma de disrafia espinal oculta en la que la médula está hendida, resultando en dos hemimédulas, normalmente ancladas en su porción terminal (Figura 3). Suele acompañarse de manchas cutáneas o mechones de pelos en la región sacra y de hemivértebras y escoliosis, que motivan el estudio y diagnóstico, pues con frecuencia esta malformación no se manifiesta hasta la pubertad con síntomas secundarios al anclaje medular.

-**La agenesia sacra** es la ausencia de dos o más vértebras sacras (Figura 4). Su etiología es desconocida pero parece estar relacionada con factores teratógenos, como la insulina, ya que es más frecuente en hijos de madres diabéticas[4]. Con frecuencia el diagnóstico es tardío, pues estos pacientes no suelen presentar déficit motor ni sensitivo, iniciándose el estudio por incontinencia urinaria. El diagnóstico de sospecha se establece ante la presencia de periné plano con ausencia de pliegue glúteo y se confirma con la radiografía pélvica. Puede acompañarse de otras malformaciones agrupadas en el síndrome de VACTERL (anomalías vertebrales, atresia de ano, cardiopatías, atresia de esófago con/sin fístula traqueo-esofágica, anomalías renales y de las extremidades) o la triada de Currarino (agenesia sacra, masa presacra y malformación anorectal)[2].



FIGURA 2. Diferencia entre mielomeningocele (izquierda) y meningocele (derecha)



FIGURAS 3 y 4. Mielografía que muestra un tabique óseo que divide la médula en 2 hemimédulas (izquierda); agenesia sacra (derecha)

Aunque el mecanismo exacto causante de las disrafias espinales es desconocido actualmente, la causa de este defecto parece ser multifactorial, estando implicados factores genéticos y ambientales. Además de las alteraciones durante la neurulación que impiden el cierre del tubo neural (TN), las alteraciones durante el periodo posterior, como la exposición del SN al líquido amniótico, también parecen tener un efecto deletéreo en el TN en formación [5].

Se han identificado numerosos teratógenos implicados en la etiología de los defectos del TN, entre ellos la Carbamazepina, el ácido Valproico y el déficit de ácido Fólico parecen ser los más claramente relacionados. Sin embargo, el papel preventivo del ácido Fólico en esta patología sigue sin ser conocido [3]. Asimismo parece existir una predisposición genética, con un riesgo 25 veces mayor de padecer la enfermedad en hermanos de pacientes afectados[6].

El MM es la disrafia espinal más frecuente, representando el 90% de las mismas. La mayoría de los defectos ocurren a nivel de la columna lumbar y el resto de localizaciones, en orden decreciente, son: sacra, torácica y cervical. La mayoría de los meningoceles son posteriores, pero en raras ocasiones pueden ser anteriores, sobre todo los de localización sacra[2].

El meningocele está compuesto por una fina capa de tejido transparente a través de la cual pueden producirse fugas de líquido cefalorraquídeo. Por tanto debe mantenerse en un medio estéril hasta que se realice la reparación urgente del mismo. En el 85% de los niños afectados se acompaña de la malformación de Arnold-Chiari en la que las amígdalas cerebelosas se hernian a través del foramen magno, obstruyendo así el 4º ventrículo y el paso del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo[7]. La lesión neurológica producida es muy variable. Depende, entre otros factores, del tejido neural presente en el saco del meningocele. El nivel vertebral al que se produce la lesión aporta poca información sobre el daño producido, ya que éste puede extenderse hasta 3 niveles vertebrales en ambos sentidos, respecto a la vértebra en la que se encuentra el meningocele. Por otra parte, la diferencia en la velocidad de crecimiento entre los cuerpos vertebrales y la médula espinal añade un factor dinámico a esta lesión durante el desarrollo fetal y en la vida extrauterina. Asimismo, la malformación de Arnold-Chiari tiene repercusiones en las áreas del tronco de encéfalo y el centro pontino implicadas en el control de la función del TUI [8].

El cierre del defecto después de las primeras 72 horas de vida está relacionado con un incremento de la incidencia de infecciones urinarias (ITU), reflujo vésico-ureteral (RVU), hidronefrosis y empeoramiento urodinámico. La intervención en las primeras 24 horas de vida ha demostrado mejorar la función vesical y disminuir la presión de fuga [9]. Actualmente, el cierre precoz del defecto espinal y la derivación ventrículo-peritoneal han modificado la supervivencia de estos pacientes y las causas de morbilidad, disminuyendo la incidencia de infecciones del sistema nervioso central (SNC) y la hidrocefalia y haciendo más evidente la morbilidad derivada de las complicaciones urológicas a largo plazo, como la pielonefritis y el fallo renal crónico[10].

b) Desarrollo embrionario

La mayoría de los datos que tenemos sobre el desarrollo del TN proceden de estudios descriptivos en embriones humanos y de estudios experimentales sobre modelos embrionarios de animales como el pollo y el ratón.

Actualmente sabemos que la neurulación es uno de los acontecimientos más precoces y cruciales en el desarrollo del ser humano, resultante en la formación del TN que posteriormente dará lugar al SNC. Este proceso de neurulación se divide en primario y secundario. Durante la neurulación primaria se forma la placa neural y se suceden 4 estadios a través de los cuales se transforma en el TN (SNC hasta S2). La neurulación secundaria incluye la formación de un cordón epitelial, que tras un proceso de cavitación formará el TN caudal a S2[1].

El proceso de neurulación ocurre en la región dorsal del embrión, entre la membrana bucofaríngea y el nodo primitivo. Al comenzar la tercera semana, la notocorda en desarrollo y el mesodermo adyacente estimulan al ectodermo mediante un proceso de inducción notocordal que hace que el ectodermo se engruese, formándose así la placa neural. Recientemente se han identificado varios tipos de moléculas que actúan como señales en los procesos inductivos y de diferenciación del SNC como la interacción entre la proteína ósea morfogenética y el ácido retinoico que determinan la inducción y diferenciación del ectodermo en piel y tubo neural [1].

Una vez completado el proceso de inducción, la placa neural se alarga desde su origen craneal hasta la membrana bucofaríngea. Alrededor del 19º día del desarrollo embrionario los bordes laterales de la placa neural se elevan y forman los pliegues neurales y la porción media entre los pliegues neurales forma el surco neural.

Hacia el final de la tercera semana los pliegues neurales se elevan aún más, se acercan y se fusionan en la línea media formando el TN. La fusión empieza en la región cervical y sigue en sentido cefálico y caudal. Mientras ocurre la fusión, los bordes libres del ectodermo superficial se separan del tubo neural. Posteriormente, ambos bordes se unen y forman una capa continua en la superficie que dará origen al epitelio epidérmico. Por tanto la formación de la médula espinal y la columna vertebral comienza en torno al 18º día de gestación. El cierre del canal vertebral tiene lugar en sentido céfalo-caudal y termina aproximadamente en 35 días[1].

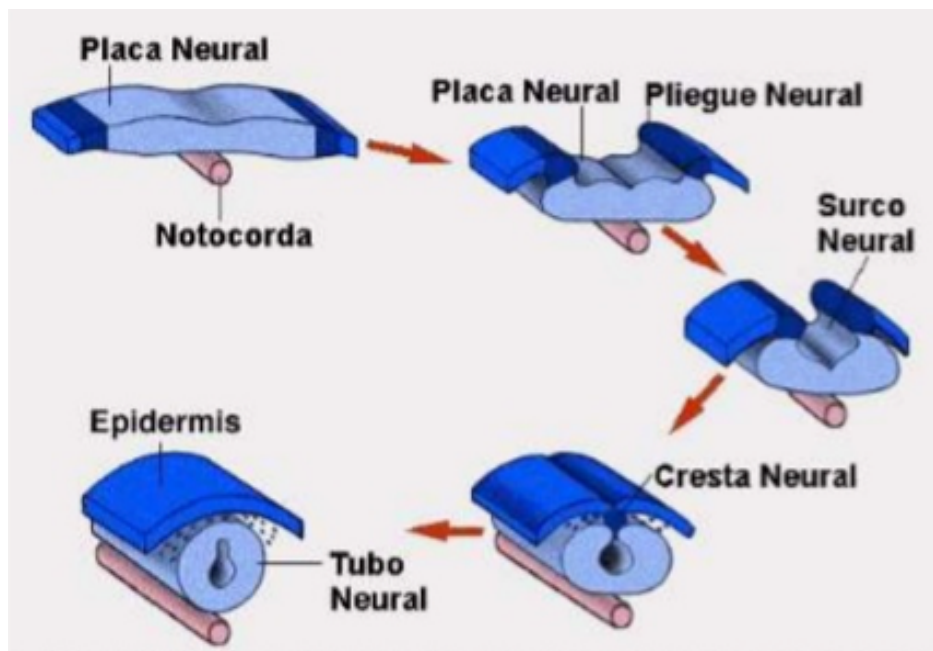


FIGURA 5. Esquema del proceso de neurulación

c) Anatomía, innervación y funcionamiento del tracto urinario

Anatomía del tracto urinario

El tracto urinario se divide comúnmente en superior e inferior. El TUS hace referencia al riñón, ramificaciones de la vía urinaria (cálices y pelvis renal) y al uréter; el TUI se refiere a la vejiga y la uretra.

La vejiga urinaria es un órgano cavitario seromuscular que, desde un punto de vista fisiológico se divide en cuerpo y base. La pared vesical tiene tres capas: la más externa, adventicial, compuesta principalmente por tejido conectivo, una capa de músculo liso y la más interna, que es una membrana mucosa. La capa muscular-detrusor- es una capa heterogénea formada por células musculares, fibroblastos, colágeno, proteoglicanos, elastina y otras moléculas. Los fascículos del detrusor, que tiene una capa superficial y otra profunda, se prolongan hacia el trigono, donde adoptan una disponibilidad semejante al diafragma de una cámara, ya que al tensarse los músculos, éste se cierra [11].

Entre vejiga y uretra hay una continuidad anatómica. La uretra femenina se sitúa detrás de la sínfisis del pubis, sobre la pared anterior de la vagina. Su pared tiene una capa muscular externa y otra epitelial interna, con repliegues que facilitan su cierre. La uretra masculina se divide en prostática, membranosa, bulbar y anterior y tiene una capa longitudinal interna y otra circular externa, ambas de musculatura lisa. El esfínter estriado consta de fibras que forman el diafragma urogenital, el cual, cuando se contrae, detiene el flujo urinario. La musculatura estriada uretral tiene un componente intrínseco, en la pared uretral y otro extrínseco o extramural. La capa intrínseca abraza la luz uretral como una espiral oblicua, con fibras intercaladas con la capa más externa de la uretra.

En el varón, la parte distal de este músculo estriado se describe como un engrosamiento de músculo esquelético, rodeando la uretra membranosa: es el esfínter externo, en estrecha relación con el elevador del ano. En la mujer, el músculo estriado tiene dos componentes, uno que rodea sólo la uretra y otro que rodea uretra e introito vaginal. Todos estos músculos están en continuidad unos con otros, formando el hiato urogenital del diafragma

pélvico[12]. El esfínter estriado está formado por los componentes intrínsecos y extrínsecos que rodean la uretra femenina y la uretra posterior masculina.

En el cuello vesical no hay un esfínter como tal. En su lugar se encuentra una estructura similar a un diafragma formada por fibras de músculo liso, con abundante colágeno y elastina. El tono en la luz del cuello vesical depende de fuerzas pasivas, como los componentes de la matriz extracelular y de fuerzas activas, como el tono del músculo liso. Éste aumenta con el llenado vesical, haciendo que la presión sea mayor en la uretra que en la vejiga. Con la micción normal, el tono de este músculo liso se reduce para producir una presión de vaciado baja[12].

Inervación del tracto urinario

El vaciamiento vesical responde a un reflejo espinal modulado por el SNC (cerebro, tronco de encéfalo y médula espinal) que coordina las funciones de la vejiga y uretra. Éstas están inervadas por tres sistemas nerviosos periféricos: el sistema nervioso autónomo (SNA) que incluye las raíces parasimpáticas sacras (Nervio Pélvico) y las raíces simpáticas (Nervio Hipogástrico y cadena simpática) y el sistema nervioso somático (SNS) fundamentalmente el Nervio Pudendo[10].

Hay varios centros implicados en el control de la micción. El superior está localizado en la corteza frontal del SNC y de él parten las vías hasta el núcleo tegumentario dorsolateral de la protuberancia o centro Pontino (CP). Ésta es la base del control voluntario del reflejo del detrusor, tanto en su inhibición como en su activación. La adquisición de este control es parte del entrenamiento social del niño durante su desarrollo y la mayoría de ellos lo adquiere en torno a los 3-4 años[10].

Durante la fase de llenado las neuronas del CP están desactivadas, pero al llegar a un nivel crítico de distensión vesical, los mecanoreceptores de la pared vesical envían una señal aferente activando el CP y desencadenando su actividad. Esta activación provoca la relajación de la uretra y la contracción vesical debido al estímulo simultáneo del parasimpático y la inhibición de la inervación simpática de la vejiga, así como a la anulación de la activación somática del esfínter uretral externo.

Desde el tronco de encéfalo descienden las vías hasta la médula sacra. La porción distal de la médula espinal, llamada intumescencia lumbar, se ensancha ligeramente y a ella se le llama centro medular reflejo. Es responsable de las contracciones vesicales y en condiciones normales actúa como el centro primitivo de la micción en el niño, hasta que éste adquiere la maduración para controlar su vejiga. Cuando la vejiga está llena, ésta envía una señal activadora al centro sacro y automáticamente se desencadena la contracción del detrusor de forma involuntaria. Conforme el cerebro del niño va madurando, va adquiriendo gradualmente el control de la vejiga y el esfínter urinario para inhibir el vaciamiento involuntario[10].

Esta región se correlaciona con las metámeras y las raíces S2 a S4 y aquí se encuentra ubicado también el Centro Parasimpático sacro de la micción. De la sustancia gris medio-lateral de este centro, surge el Nervio Pélvico, responsable de la innervación vesical salvo en el trigono y el cuello vesical (esfínter interno). El trigono, cuello vesical (esfínter interno) y uretra reciben su innervación del centro simpático toraco-lumbar de la médula espinal, a través de los nervios espinales T11 a L2 (plexo hipogástrico). El esfínter externo y el esfínter anal reciben su innervación del Nervio Pudendo, cuyo núcleo está ubicado en la sustancia gris ventral medular de las metámeras S2 a S4.

Existen 3 tipos de receptores en el TUI: los colinérgicos, cuyo neurotransmisor es la acetilcolina, los receptores adrenérgicos, cuyo neurotransmisor es la noradrenalina y los receptores purinérgicos, cuyo neurotransmisor es el ATP (trifosfato de adenosina)[8] (Tabla I).

Lugar	Receptores	Efecto
Cuerpo vesical	Colinérgicos	Contracción del detrusor
	Beta-adrenérgicos	Relajación del detrusor
Trígono y cuello vesical	Alfa-receptores	Contracción del esfínter interno
Esfínter estriado	Colinérgicos	Contracción del esfínter externo

TABLA I. Distribución de los receptores en el TUI

La inervación periférica del SNA actúa sobre la vejiga y el esfínter urinario interno. Cuando el sistema nervioso simpático está activado provoca la relajación del detrusor y la contracción del esfínter urinario interno que permanece cerrado. El sistema nervioso parasimpático actúa de manera inversa, estimulando la contracción del detrusor. El SNS regula la acción de los músculos bajo control voluntario, de forma que la activación del Nervio Pudendo produce la contracción del esfínter externo y la musculatura del suelo pélvico (Figura 6)[8].

Los centros sacros parasimpático y Pudendo se coordinan durante la micción mediante conexiones bilaterales. Además, el centro simpático y parasimpático se relacionan mediante el fascículo medular y las conexiones intersegmentarias. El responsable de la acción sinérgica de estos 3 núcleos es el CP que a su vez está regulado por la corteza frontal. El CP informa al córtex de la necesidad de orinar y el córtex a través del CP, puede neutralizar los núcleos medulares e inhibir temporalmente el reflejo de la micción.

Durante el llenado vesical, de predominio simpático, se estimulan los receptores beta adrenérgicos situados en el cuerpo de la vejiga y los alfa adrenérgicos ubicados en el cuello vesical. Esto origina el cierre del cuello y el esfínter, que permanecen cerrados para evitar la salida de orina y la relajación del detrusor. Además se produce la inhibición del N Pélvico y la activación del N Pudendo, que estimula el esfínter estriado, provocando su contracción.

En la fase de vaciado se produce una contracción del detrusor por estimulación parasimpática (N Pélvico) a la vez que se inhiben el simpático (N Hipogástrico) y el N Pudendo, relajándose así el cuello vesical y esfínter externo[10].

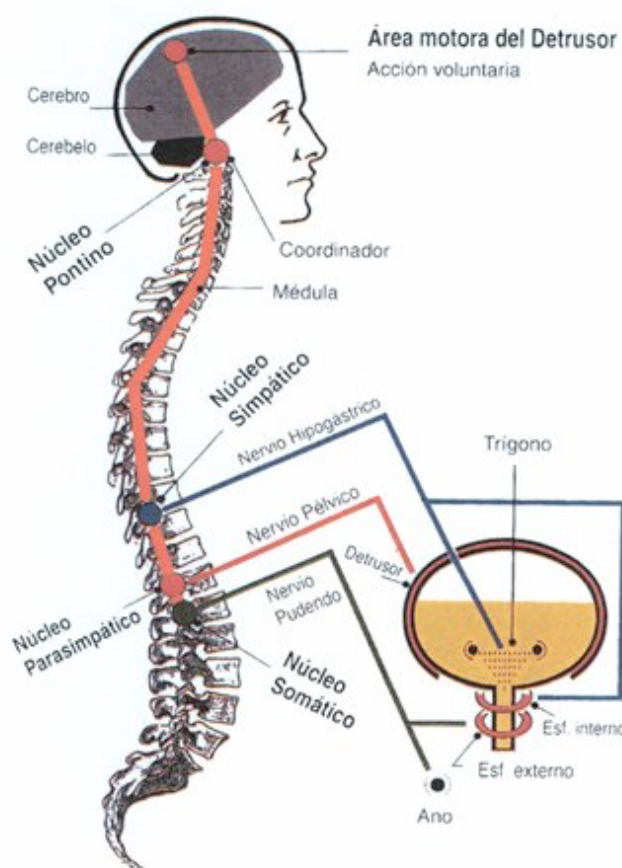


FIGURA 6. Esquema de la inervación del TUI

Funcionamiento del tracto urinario inferior

El TUI actúa como un grupo de estructuras relacionadas entre sí, cuya función es almacenar la orina en la vejiga a baja presión y sin escapes y expulsarla de forma voluntaria y periódica. Estas funciones están reguladas por las propiedades biomecánicas del músculo vesical y uretral y coordinadas por los circuitos neuronales anteriormente descritos. El ciclo miccional puede dividirse en una fase de llenado y una fase de vaciado.

La fase normal de llenado es fundamentalmente un mecanismo pasivo que depende de la acomodación vesical y la actividad del SNA. El sistema nervioso simpático está continuamente activo durante la fase de llenado causando la relajación del músculo detrusor, la contracción del esfínter uretral interno y el cierre del cuello vesical. Por tanto la fase de

llenado requiere una buena acomodación vesical al aumento del volumen urinario, un sistema esfinteriano competente que impida los escapes de orina y la ausencia de contracciones vesicales involuntarias.

En una vejiga normal el cambio de presión al pasar de vacía a llena es mínimo (menos de 10 cm de H_2O) siendo éste inferior a la presión uretral. Durante el llenado vesical, el esfínter permanece contraído cerrando así el tracto de salida. Además, el Nervio Pudendo se activa, contrayendo el esfínter uretral externo con el aumento de presión abdominal. Por lo tanto, la resistencia del tracto de salida permanece por encima de la presión vesical normal y la continencia urinaria está asegurada. Si la presión abdominal asciende de forma brusca, por ejemplo durante la actividad física, con la tos o la risa y la presión transmitida a la vejiga es mayor que la resistencia esfinteriana, se producirá la fuga de orina.

Durante la fase de vaciado, la vejiga se contrae para expulsar la orina, mientras el esfínter se abre para permitir el flujo de salida. Tras la activación de los mecanorreceptores vesicales por el llenado vesical, el vaciamiento se desencadena de forma voluntaria a través del CP y la estimulación nerviosa parasimpática que produce la contracción del detrusor, la supresión simpática que produce la relajación del esfínter interno y la inhibición del N Pudendo que relaja el esfínter externo. Así la fase de vaciado precisa una contracción adecuada del detrusor en magnitud y duración, la relajación acompañante del sistema esfinteriano y la ausencia de obstrucción anatómica[10, 13].

d) Fisiopatología de la VN

La vejiga urinaria y la uretra forman una unidad funcional. La afectación de cualquier parte del sistema nervioso, desde el cerebro, región pontina, médula espinal, columna sacra o nervios periféricos lleva a la alteración del ciclo miccional y a la VN.

Los pacientes con MM tienen afectación de la innervación aferente y eferente a nivel de la lesión. Por debajo del nivel de la lesión, los segmentos medulares intactos funcionarán sin control supraespinal ni coordinación[10]. Desde un punto de vista práctico se pueden distinguir 3 tipos de VN:

- *Por disfunción de la motoneurona superior:* la lesión se localiza por encima del centro sacro de la micción y por tanto origina una conducta vesical y esfinteriana hiperactiva, con contracciones no inhibidas (CNI) y disinergia vésico-esfinteriana (DVE).

- *Por disfunción de la motoneurona inferior:* la afectación del centro sacro de la micción provocará la ausencia de contracción del detrusor durante el vaciamiento y la incompetencia del cuello por lesión del centro hipogástrico.

- *Por disfunción de ambas motoneuronas:* son las más frecuentes y en ellas los estudios urodinámicos y datos clínicos comprenden la afectación a ambos niveles.

Por tanto, según el nivel y la extensión de la lesión, la mielodisplasia puede causar un suelo pélvico atónico o hipertónico y un detrusor arrefléxico o hiperrefléxico, dándose 4 combinaciones posibles.

Los cuatro patrones urodinámicos representan la expresión clínica de la lesión neurológica primaria del MM y pueden dividirse en grupos de alto o bajo riesgo de afectación del TUS según las presiones intravesicales[14-17]:

-Tipo A: esfínter hiperactivo y detrusor hipoactivo. Es una vejiga con tendencia a la retención urinaria. Estos pacientes tienen fugas de orina por rebosamiento y tendencia a la infección por el vaciamiento vesical incompleto y el elevado residuo postmiccional.

-Tipo B: esfínter hiperactivo y detrusor hiperactivo. Representa la forma menos segura de VN y es conocida como “vejiga de riesgo” pues la elevación de la presión vesical por encima de los 40 cm de H₂O aumenta las posibilidades de ureterohidronefrosis (UHN) y daño tubular renal. Esta incoordinación se llama DVE y actúa como una obstrucción infravesical funcional que puede provocar dos tipos de disfunción vesical: la sobredistensión del detrusor que lleva a la arreflexia y al fallo miogénico o a la hipertrofia del detrusor, con la consecuente disminución de la acomodación vesical y la obstrucción ureterovesical. Por último, las infecciones urinarias de repetición debido a la persistencia de residuo postmiccional agravan la inflamación y la fibrosis vesical, además de incrementar el riesgo de pielonefritis y daño renal irreversible[14, 18, 19].

-Tipo C: esfínter hipoactivo y detrusor hipoactivo. Son vejigas con bajas presiones y fuga continua, en las que es importante que consigamos controlar las infecciones y mejorar la continencia. No son vejigas de riesgo.

-Tipo D: esfínter hipoactivo y detrusor hiperactivo. Este tipo de VN tiene fugas continuas de orina debido a la inestabilidad del detrusor y la incompetencia del esfínter. Sin tratamiento, la evolución natural es hacia la conversión en una vejiga incontinente de baja acomodación debido a la hipertrofia del detrusor.

En base a todo lo anterior vemos importante aclarar que la incontinencia urinaria en la VN puede estar causada por multitud de factores, entre los que se encuentran [20]:

- a) Verdadera incontinencia esfinteriana con vejiga “normal” (raro).
- b) Vejiga de baja capacidad que lleva a una retención insuficiente y la necesidad de vaciamiento frecuente.
- c) Vejiga hipotónica de gran tamaño que vacía por rebosamiento.

Cualquiera de estas condiciones puede darse en combinación con varios grados de incompetencia esfinteriana, que pueden oscilar desde la hipertonía obstructiva hasta la completa ausencia de resistencia. Todos estos trastornos producen la misma clínica, la fuga urinaria. Por esta razón es necesario el estudio pormenorizado de cada paciente para determinar el mecanismo exacto subyacente (Figura 7).

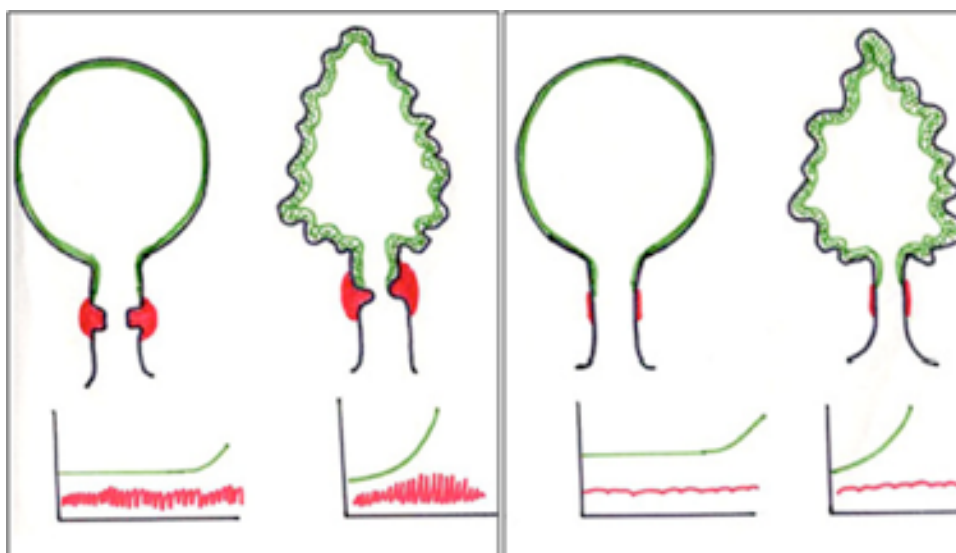


FIGURA 7. Tipos de disfunción vésico-esfinteriana. Tipo A: esfínter hiperactivo y detrusor hipoactivo, tipo B: esfínter hiperactivo y detrusor hiperactivo, tipo C: esfínter hipoactivo y detrusor hipoactivo, tipo D: esfínter hipoactivo y detrusor hiperactivo

e) Diagnóstico neonatal

La presencia de la VN debe sospecharse en todos los recién nacidos con MM, sin embargo puede no ser tan fácilmente reconocible en pacientes con disrafia espinal oculta y enfermedades del SNC en los que la correlación clínico-anatómica es pobre[14, 18].

Por ello es importante hacer una historia clínica minuciosa, incluyendo en la anamnesis datos sobre la toma materna de fármacos durante el embarazo, la presencia de antecedentes de patología medular y el hábito diario de micción y deposiciones del paciente.

Durante la exploración física hay que descartar la presencia de signos sospechosos de disrafia espinal como el nevus sacro, los hemangiomas, las anomalías del pliegue glúteo, los lipomas sacros y las anomalías de motilidad de miembros inferiores. La exploración neurológica es crucial y en especial, la presencia de los reflejos bulbo cavernoso y anal superficial, que indican la indemnidad del arco reflejo y por tanto, que la lesión medular está localizada por encima del centro sacro.

Durante el crecimiento del niño es importante identificar las manifestaciones clínicas del anclaje medular, secundarias a los cambios isquémicos producidos por la tensión medular, que con frecuencia afectan las funciones vesical y esfinteriana.

El anclaje medular se produce por una fijación patológica de la médula a la columna vertebral debido a la presencia de lipomeningoceles, quistes dermoides y teratomas o favorecida por la fibrosis resultante del cierre del defecto (Figura 8) [21, 22].

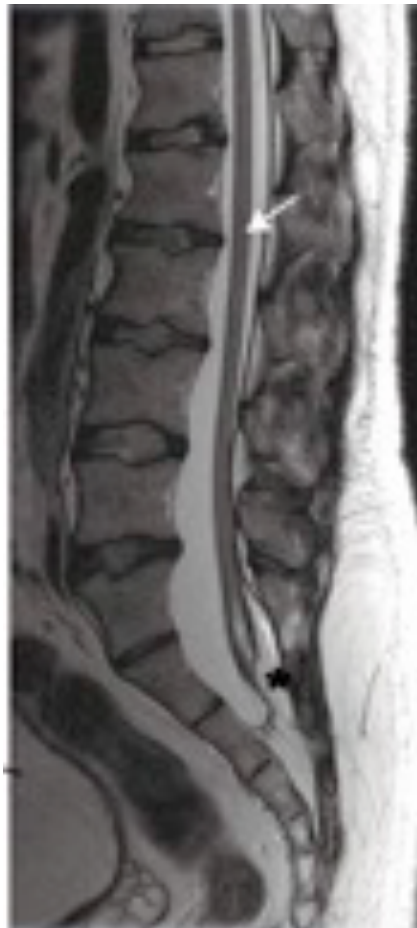


FIGURA 8. RMN de un paciente de 8 años que muestra médula anclada, años después del cierre del MM

f) Evolución del tratamiento de la VN

El tratamiento de los pacientes con VN ha cambiado mucho en las últimas décadas. Hace tan sólo 35 años, Durham Smith publicó que el 58% de los niños con VN no tratada desarrollaban cambios estructurales en el TUS antes de los 3 años de edad[23]. Cuando se manejaban con el tratamiento de elección en ese momento, la derivación urinaria mediante conducto ileal, a largo plazo se producía en algunos de ellos el deterioro del TUS, llevando a la insuficiencia renal crónica [2].

En la década de los 70 se produjeron numerosos avances que modificaron por completo el manejo de estos pacientes. En 1972 Lapidés introdujo el cateterismo intermitente (CI) limpio, aportando un método eficaz de vaciamiento vesical, esencial en esta patología [24]. Él postuló que “el mantenimiento de un adecuado aporte sanguíneo en pelvis renal, uréter, vejiga y uretra evitando las presiones intraluminales elevadas y la sobredistensión son la clave para la prevención de la infección urinaria”[25].

Otro paso importante fue la realización de estudios urodinámicos en niños con sospecha de VN, lo cual contribuyó en gran medida al mayor conocimiento sobre la fisiopatología y la evolución de la VN. EN 1981 se identificó la presión vesical a la que se produce la fuga de orina como un factor predictivo del riesgo vesical [26]. En 1984, la DVE se identificó como un componente importante de obstrucción funcional y se supo que la presión intravesical está implicada en el deterioro del TUS [16].

Poco después los estudios urodinámicos nos permitieron clasificar los diferentes tipos de VN e individualizar el tratamiento. Esto, junto a la aparición de fármacos selectivos para el tratamiento de la disfunción vesical, mejoró de forma sustancial el pronóstico de estos pacientes.

2. ESTUDIOS URODINÁMICOS:

El estudio urodinámico es una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Consta de 3 partes:

a) Flujometría

El flujo miccional se define como “el volumen de fluido que pasa por la uretra por unidad de tiempo (ml/segundo)” según la Sociedad Internacional de Continencia (ICS)[27]. El instrumento para medir el flujo miccional es el flujómetro que consiste en una campana en la que el paciente orina, cuyo transductor transforma el peso de la orina al caer, en una señal eléctrica. De esta forma podemos obtener información sobre los siguientes parámetros (Figura 9)[27, 28]:

- Flujo máximo ($Q_{\text{máx}}$): es el valor más alto que alcanza el flujo.
- Flujo medio (Q_{ave}): es el cociente entre el volumen total miccionado y el tiempo de flujo.
- Tiempo de flujo (t_Q): tiempo en el que hay flujo medible.
- Tiempo de micción (t_m): duración total de la micción incluyendo el tiempo de flujo y las interrupciones.
- Tiempo al flujo máximo ($t_{Q_{\text{máx}}}$): tiempo desde el inicio del flujo al momento en que se alcanza el flujo máximo.
- Volumen miccional (v): total de volumen expulsado por uretra.

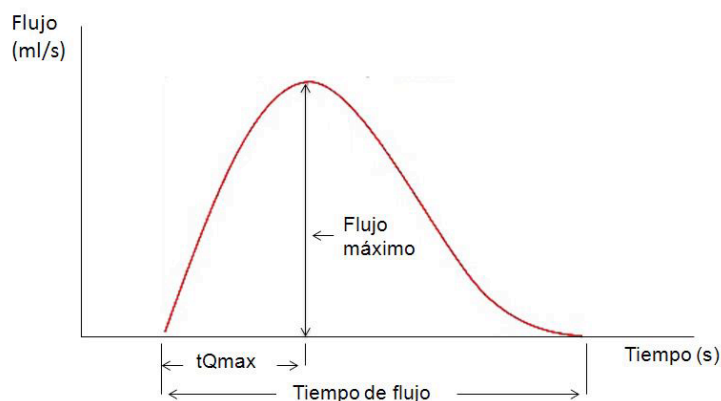


FIGURA 9. Parámetros de la curva de flujo

La flujometría es la forma más simple de investigación urodinámica y nos permite valorar, además de los parámetros anteriores, la morfología de la curva de flujo. La Sociedad internacional de continencia en niños (ICCS) define 4 tipos de curvas flujométricas (Figura 10)[27]:

- Normal o en campana
- Intermitente, compatible con hiperactividad del esfínter o contracción del detrusor no sostenida.
- En torre, con flujo elevado y sugestivo de hiperactividad vesical
- Plana o en meseta, con bajo flujo y compatible con obstrucción uretral

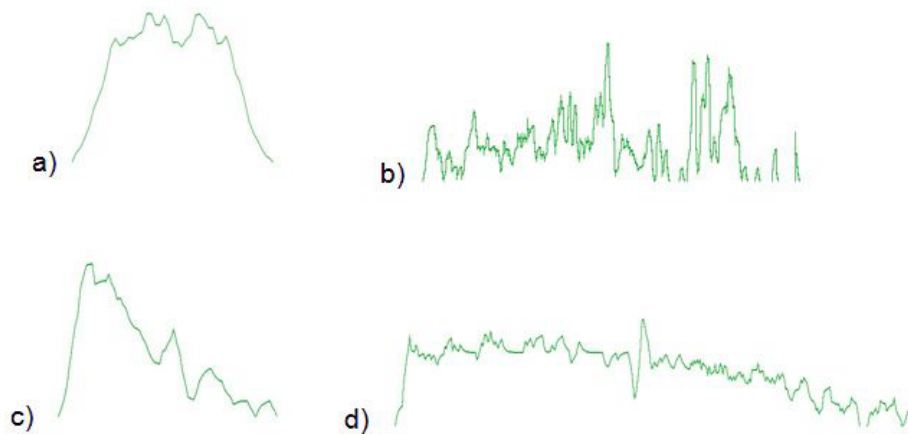


FIGURA 10. Tipos de curvas de flujo: a) normal, b) intermitente, c) en torre, d) plana

La realización de un electromiograma (EMG) durante la flujometría nos da información adicional sobre la actividad del esfínter durante el vaciamiento. En un paciente sin alteraciones, el esfínter muestra una actividad discreta y continua. Al progresar el llenado vesical, va aumentando la frecuencia y amplitud de los potenciales y al iniciar la micción, la actividad esfinteriana se suprime paulatinamente hasta cesar por completo. En pacientes con DVE, durante la realización de la flujometría, la actividad electromiográfica del esfínter está aumentada, dificultando el vaciamiento vesical y favoreciendo el residuo postmiccional. Si el esfínter no muestra actividad electromiográfica durante el llenado, se trata de un esfínter incompetente y el paciente estará incontinente.

b) Cistomanometría

La cistomanometría es el estudio dinámico de la vejiga que nos permite medir la relación entre presión y volumen vesical durante la fase de llenado [13]. Así podemos valorar parámetros como la sensación de llenado, la capacidad vesical, la presión intravesical, detrusorial y abdominal durante el llenado, la presencia o no de CNl y el comportamiento del esfínter mediante el estudio electromiográfico. La medición de estas presiones a través de transductores-amplificadores se convierte en una señal eléctrica que se procesa en un ordenador y se representa en una gráfica[29].

Este estudio puede realizarse de forma convencional, mediante el llenado artificial de la vejiga en la unidad de urodinamia o de forma ambulatoria llenado la vejiga de forma natural durante la actividad diaria habitual. Esta última es un método más fisiológico y natural, pero está sujeto a muchos artefactos y es muy prolongada en el tiempo, por lo que habitualmente se utiliza el llenado artificial a ritmo fijo.

Durante la cistomanometría recogemos las presiones intravesical, abdominal y detrusorial. Además, es importante combinar dicho estudio con un EMG del suelo pélvico para conocer el funcionamiento del esfínter durante la fase de llenado. Puede realizarse mediante electrodos de aguja, poco utilizados en niños, o electrodos de superficie que registran la actividad a nivel del suelo pélvico[13].

La presión intravesical es la presión contenida en el líquido de la vejiga y tiene dos componentes: las fuerzas activas y pasivas propias de la pared vesical y las fuerzas a las que se ve sometida dicha pared por los órganos que la rodean. Para el registro de esta presión se coloca una sonda en la vejiga a través de la uretra o por vía suprapúbica. Las sondas más usadas tienen dos vías, una para el llenado de la vejiga y la otra para el registro continuo de la presión. Esta sonda se conecta a un tubo flexible de paredes no extensibles que transmite la presión registrada a nivel de la vejiga hasta el transductor.

La presión abdominal es la presión generada en la vejiga por los órganos adyacentes a ella. Para el registro de esta presión colocamos una sonda rectal con balón que llenamos parcialmente para evitar artefactos. Asimismo esta sonda también va conectada a un tubo flexible de paredes no extensibles que transmite la presión registrada a nivel abdominal hasta el transductor.

La presión detrusorial es la presión recogida en el interior de la vejiga como resultado de las fuerzas activas y pasivas de la pared vesical y con independencia de las fuerzas externas que actúan sobre la misma. Esta presión se obtiene indirectamente restando la presión vesical registrada menos la presión abdominal[13].

El estudio urodinámico puede combinarse con técnicas de imagen como la cistografía (videourodinamia) permitiendo obtener información simultánea de la anatomía y la función vésico-esfinteriana y mayor precisión diagnóstica. Debido a su elevado coste y las necesidades de infraestructura no está presente en todas las unidades de urodinamia.

Estudio cistomanométrico normal

La vejiga es capaz de almacenar grandes volúmenes de orina con pequeños o nulos cambios de presión y vaciar su contenido cuando la presión alcanza un determinado umbral. Existen diferentes fórmulas para el cálculo de la capacidad vesical estimada (CVE) en el paciente pediátrico. Las más usadas hasta los 12 años son la siguientes[30, 31]:

- $CVE (ml) = (edad + 2) \times 30$, según la ICCS.
- $CVE (ml) = 30 + (edad \text{ en años} \times 30)$

A partir de esa edad la CVE es de aproximadamente 390 ml[27, 32].

La vejiga normal permanece relajada durante la fase de llenado, permitiendo la repleción a baja presión y con una capacidad acorde a la edad del niño. El sistema esfinteriano debe mantenerse contraído durante el llenado para evitar las fugas, tanto en reposo como durante el esfuerzo. El estudio electromiográfico muestra por tanto una actividad discreta y continua, constituida por potenciales de unidad motora de escasa amplitud que descargan a baja frecuencia. Conforme el llenado vesical aumenta, la actividad del EMG aumenta su amplitud y frecuencia.

La sensación vesical es un parámetro subjetivo y difícil de valorar en el paciente pediátrico. El deseo miccional fuerte (sensación intensa de orinar) suele producirse al 90% de la CVE. En una vejiga normal, la capacidad cistomanométrica máxima se define como el volumen vesical al que el niño nota que no puede demorar más la micción[13].

La acomodación vesical es la medida de la distensibilidad de la pared vesical y resulta de la división entre el incremento de volumen y el incremento de presión del detrusor durante el llenado[27, 32].

El detrusor es un músculo compuesto de un 70% de elementos elásticos (fibras musculares) y un 30% de elementos viscosos (fibras de colágeno). Las fibras musculares se distienden y regresan a su situación inicial al cesar la fuerza a la que estaban sometidas. Por el contrario, las fibras de colágeno actúan retrasando la deformidad del detrusor cuando se somete a tensión. Como consecuencia, al introducir líquido en una vejiga vacía la pared vesical se distiende con los incrementos de volumen sin apenas modificarse la presión dentro de la misma.

Cuando las fibras musculares se distienden hasta el límite, entran en juego las fibras de colágeno y se produce un aumento de la presión intravesical, que se traduce en un deseo miccional intenso. Una vejiga de acomodación normal se define como aquella en la que el incremento de presión entre el inicio y el final de la fase de llenado no es superior a los 7-10 cm de H₂O (Figura 11) [27, 32, 33].

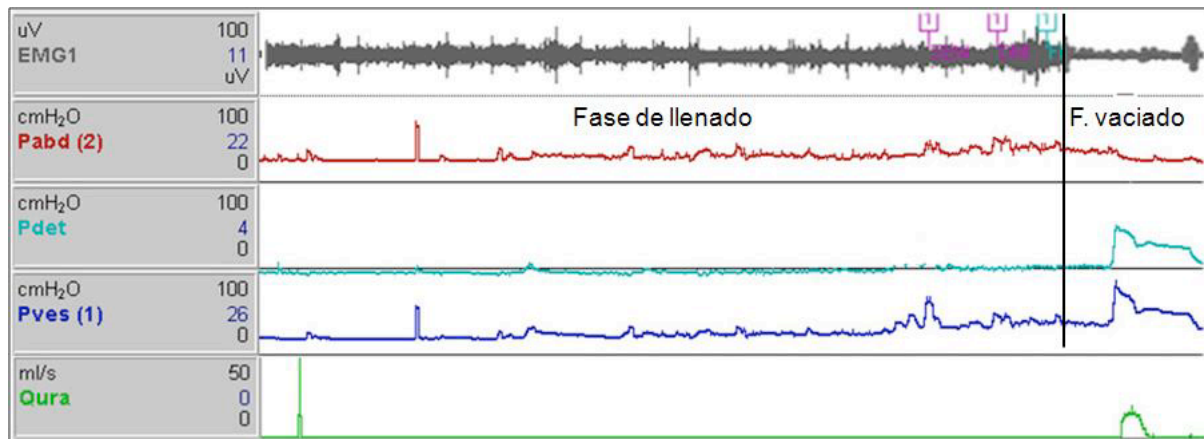


FIGURA 11. Cistomanometría de llenado y estudio de presión flujo. En la fase de llenado no hay CNI, la acomodación es normal y la actividad del esfínter va aumentando progresivamente. Durante el vaciamiento, cesa la actividad EMG del esfínter y se produce la contracción mantenida del detrusor.

c) Estudio de presión-flujo

Este estudio comienza al terminar la cistomanometría de llenado, cuando el paciente tiene deseo de orinar o comienza una micción incontrolable. Al terminar la micción, finaliza el estudio. Normalmente se realiza de forma simultánea al registro electromiográfico del esfínter para relacionar la actividad de éste con la presión del detrusor y el flujo urinario durante la fase de vaciamiento vesical.

d) Patrones urodinámicos en la VN

Mediante el estudio urodinámico podemos conocer el tipo de disfunción vesical que presenta el paciente y que puede afectar a una o ambas fases del ciclo.

Fase de llenado:

- Hiperactividad del detrusor: de acuerdo con la nueva terminología de la ICCS, la presencia de CNI se denomina hiperactividad neuropática del detrusor. Se caracteriza por la aparición de contracciones involuntarias del detrusor (>15 cm H₂O) durante la fase de llenado[27, 32], de forma espontánea o provocada por distintas maniobras como cambios posturales, tos, velocidad rápida de infusión, instilación de líquido frío... Debemos valorar

parámetros como la amplitud de las contracciones, el volumen al que se producen, si aparecen de forma espontánea o con maniobras de provocación, si ocasionan o no escapes de orina, así como la variación de la actividad del EMG durante la contracción. Desde el punto de vista clínico estas contracciones se manifiestan como urgencia, polaquiuria o incontinencia (Figura 12).

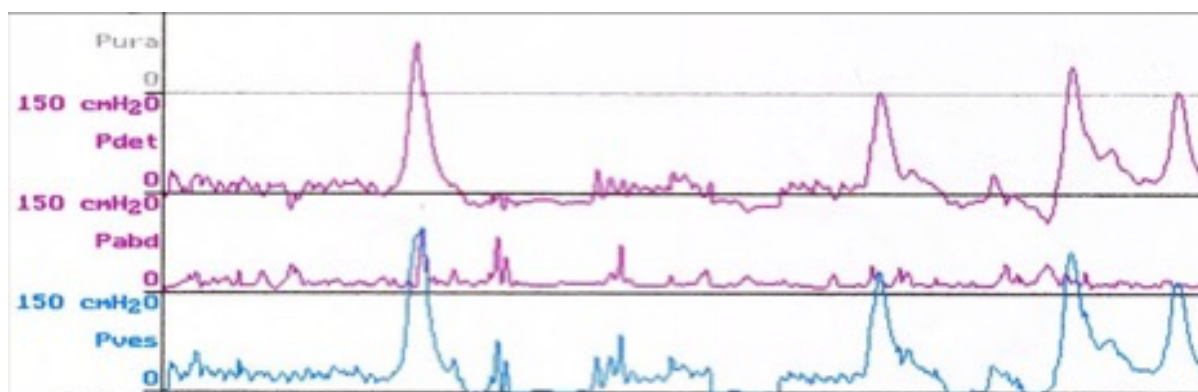


FIGURA 12. Estudio urodinámico con CNI en una vejiga hiperactiva

-Baja acomodación: una acomodación vesical disminuida traduce el fracaso de la vejiga como reservorio y la pérdida de distensibilidad de sus fibras musculares. Es difícil definir el límite a partir del cual una vejiga puede ser considerada de buena o mala acomodación, siendo más importante la morfología del gráfico de llenado vesical que los valores numéricos, dependientes de la parte del gráfico en que se miden y del volumen vesical. La baja acomodación se manifiesta en el registro del estudio urodinámico como un incremento lineal y progresivo de la presión detrusorial durante el llenado. En estos pacientes es importante conocer cual es la mínima presión del detrusor, en ausencia de un aumento de presión abdominal, a la que se produce la pérdida involuntaria de orina, pues de acuerdo a los trabajos de McGuire y cols en 1981, los cambios en el TUS se producen cuando la presión a la que tiene lugar la pérdida de orina es superior a los 40 cm de H₂O (Figura 13) [26, 34, 35].

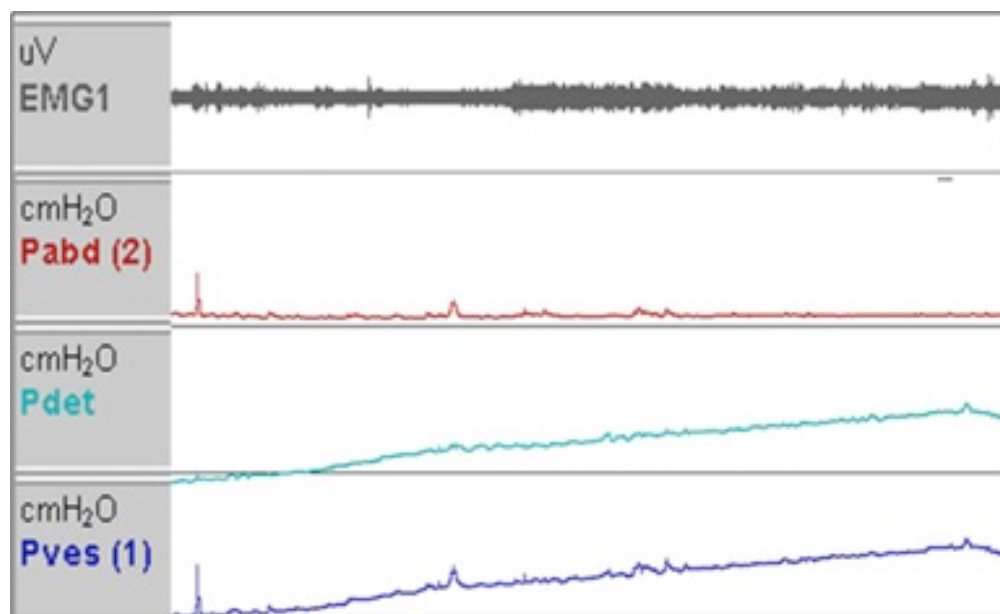


FIGURA 13. Vejiga de baja acomodación. Aumento de la presión intravesical al aumentar el volumen. También se aprecia aumento de actividad eletromiográfica del esfínter.

Las presiones elevadas mantenidas llevan a la hipertrofia y trabeculación vesical, aumentando el riesgo de UHN, RVU y deterioro de la función renal. Esta descripción de la presión vesical “crítica” se ha aceptado universalmente como factor predictivo importante en el pronóstico de los niños con VN. La presión intravesical a la que se produce la pérdida de orina se conoce como Leak point pressure (LPP) y valores superiores a 40 cm de H₂O indican riesgo de deterioro renal. McGuire publicó un estudio de pacientes con mielodisplasia en el que el 68% de los pacientes con LPP superior a 40 cm de H₂O desarrollaron RVU y el 81% mostraron hidronefrosis, frente a la ausencia de RVU y sólo un 10% de hidronefrosis en los pacientes con LPP inferior[26]. Sin embargo, diversos factores pueden artefactar el LPP, como la velocidad de infusión y el calibre de la sonda uretral[36, 37].

Al final de la fase de llenado, podemos conocer el grado de resistencia esfinteriana mediante la prueba de esfínter. Esta prueba se realiza ante la presencia de pérdidas involuntarias de orina con los aumentos de presión abdominal y en ausencia de CNI o baja acomodación. Para estudiarlo, pedimos al paciente que tosa o realice maniobras de Valsalva y así conocemos la mínima presión intravesical a la que se produce la pérdida de orina[38]. En

los pacientes con esfínter incompetente la actividad EMG es nula o de muy baja amplitud y no aumenta con el llenado vesical.

Fase de vaciamiento:

-Hipoactividad del detrusor: debido a la contracción ineficaz, no mantenida o ausente del detrusor que lleva al vaciamiento incompleto y resulta en un residuo postmiccional elevado. En la mayoría de los pacientes con VN el vaciamiento vesical se hace a expensas de la prensa abdominal, no existiendo la contracción voluntaria del detrusor. El grado extremo es la vejiga arrefléxica o fallo miogénico (Figura 14).

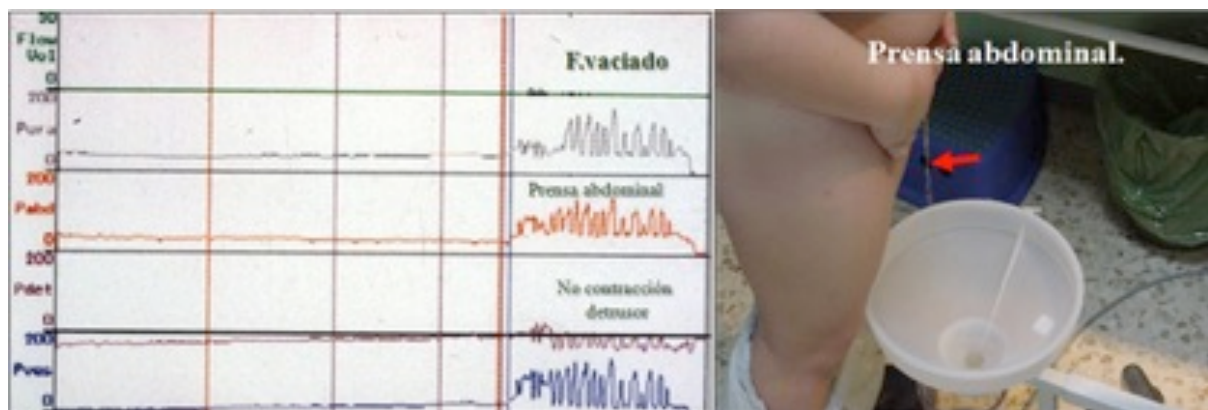


FIGURA 14. Estudio urodinámico que recoge la contracción abdominal para el vaciado (prensa abdominal) y la ausencia de contracción del detrusor.

-Disinergia vésico-esfinteriana (DVE), en la que el reflejo de relajación del sistema esfinteriano que precede a la contracción del detrusor, no se produce, resultando en un vaciamiento incompleto[2].

En base a lo descrito anteriormente y a nuestra propia experiencia en el manejo de estos pacientes, distinguimos dos tipos de vejiga con implicaciones pronósticas y terapéuticas [2]:

-Vejigas de alto riesgo: son vejigas de baja acomodación, en las que el esfínter es lo suficientemente competente para permitir el almacenamiento de orina a altas presiones.

-Vejigas de bajo riesgo: son vejigas hipoactivas, hiperactivas o de baja acomodación, en las que el esfínter es incompetente y no permite el almacenamiento de orina a presión elevada.

3. EL CATETERISMO INTERMITENTE

El CI consiste en el vaciamiento vesical mediante la introducción de una sonda por uretra o por un estoma cateterizable. Continúa siendo el mejor método para el vaciamiento vesical en pacientes con VN, con la máxima eficacia y mínimos efectos secundarios. Está indicado en todos los casos de vaciamiento vesical incompleto y en vejigas de alto riesgo. En estos pacientes el CI permite disminuir el riesgo de infección y mejorar o prevenir la aparición de UHN o RVU.

El residuo postmiccional normal hasta los 2 años de vida es de 4-5 ml. Durante el tercer año el niño adquiere el control vesical y el vaciamiento pasa a ser completo, por lo que el residuo postmiccional normal es 0[27]. En nuestra opinión el CI está indicado en todos aquellos casos en los que el residuo postmiccional es superior al 10% del volumen miccionado [2].

Por otra parte, se ha demostrado que el CI no aumenta sino que disminuye el riesgo de infección. Aproximadamente el 42-76% de los pacientes con disfunción vesical neuropática en CI tienen bacteriuria asintomática, que en nuestra opinión y en la de otros autores, no requiere tratamiento ATB, evitando así la aparición de microorganismos resistentes[39-41]. Si logramos mantener presiones intravesicales bajas y seguir una pauta adecuada de CI, estos pacientes tienen muy poco riesgo de desarrollar una ITU.

Siempre que se pueda, el CI debe realizarse a través de la uretra, dada la disminución de la sensibilidad a ese nivel que sufren estos pacientes y sólo en casos de dificultades anatómicas o en el manejo, estaría justificado un procedimiento de Mitrofanoff, como veremos más adelante.

Aunque es importante individualizar el tratamiento, para que sea eficaz el CI debe practicarse al menos 4-5 veces al día. No se considera imprescindible, aunque sí aconsejable, el empleo de sondas estériles, ya que la realización del CI con sondas reutilizables y las medidas higiénicas habituales (lavado de manos y genitales) ha demostrado no aumentar la incidencia de infecciones[42, 43]. No obstante, puesto que estos pacientes tendrán que sondarse varias veces al día durante toda su vida, se recomienda el empleo de sondas autolubricadas de un solo uso, ya que disminuyen el riesgo de trauma uretral y la respuesta inflamatoria, dado que su fuerza de fricción es diez veces más baja que la de las sondas convencionales de polivinilo (PVC). Asimismo, es prácticamente imprescindible el uso de este tipo de sondas en los pacientes que refieren molestias con la utilización de su sonda habitual y en todas aquellas situaciones especiales (esfínter artificial, Mitrofanoff, ampliación vesical) en las que las posibles complicaciones relacionadas con el sondaje son más graves[44].

4. FARMACOLOGÍA

a) Anticolinérgicos

Como hemos referido anteriormente, la contracción vesical, en condiciones normales, está mediada por el SN parasimpático mediante la estimulación de los receptores muscarínicos (M1, M2, M3) localizados en el músculo liso. Los M3 son los receptores predominantes en la vejiga y comparten idénticas características a los de otras localizaciones anatómicas. Por tanto, la terapia antimuscarínica debería disminuir las CNI del detrusor y mejorar la acomodación vesical, disminuyendo así la presión intravesical de llenado.

El principal problema de estos fármacos es que no son selectivos sobre los receptores muscarínicos vesicales, por lo que a altas dosis presentan efectos secundarios (sequedad bucal, dilatación pupilar, intolerancia al calor, estreñimiento) en casi un tercio de los

pacientes, siendo con frecuencia el motivo de abandono del tratamiento[45]. Están contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, aunque esta patología es poco común en la edad pediátrica.

El fármaco anticolinérgico más comúnmente utilizado es el Cloruro de Oxibutinina, que además de tener afinidad por los receptores M3 y M1, tiene acción relajante muscular y anestésica, disminuyendo la presión intravesical e inhibiendo las contracciones involuntarias. La dosis más utilizada es 0.1-0.3 mg/kg, 2-4 veces/día. Numerosos estudios en pacientes con VN muestran una disminución de la presión máxima del detrusor y un aumento significativo de la capacidad vesical de llenado. Su eficacia en la mejoría clínica y urodinámica de niños y lactantes ha sido ampliamente documentada (Figura 15) [42, 46-49]

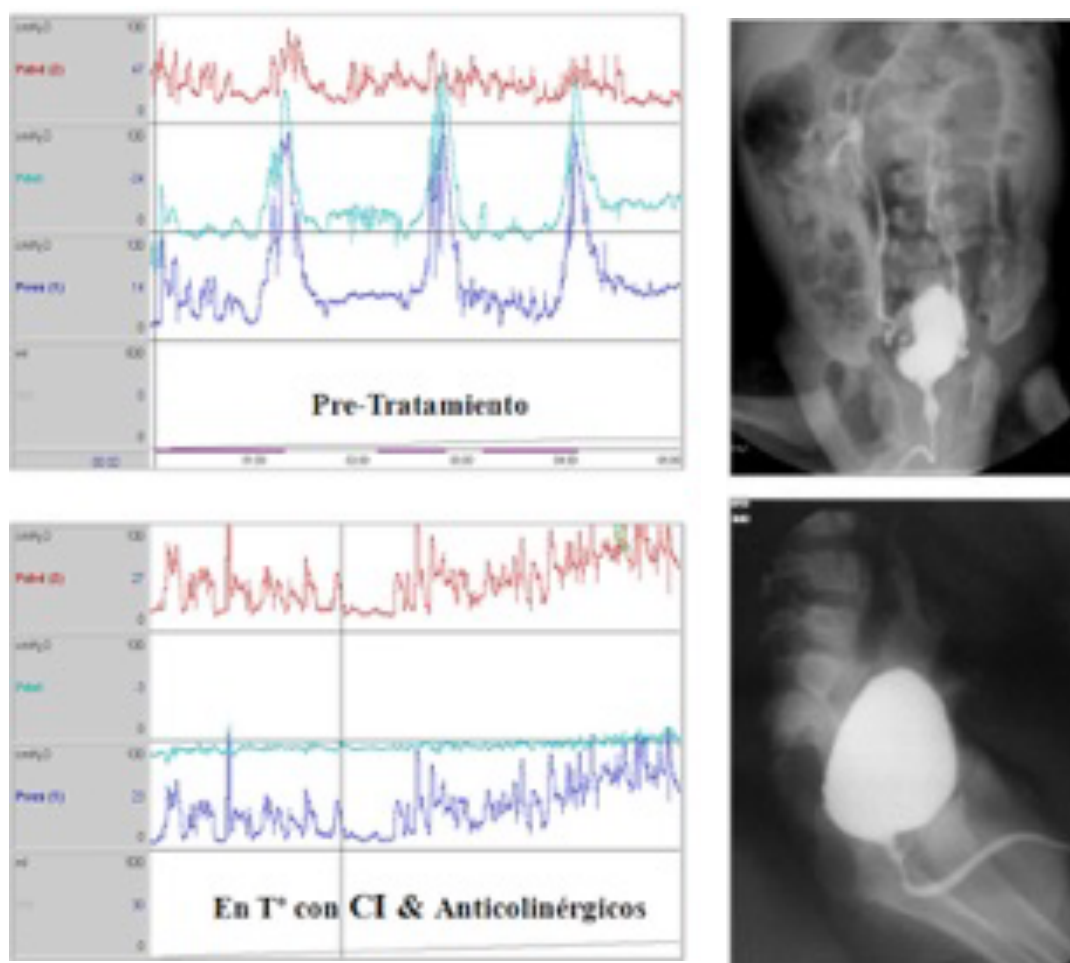


FIGURA 15. Mejoría urodinámica y desaparición de las CNI tras 1 año de tratamiento

Las nuevas formas de liberación lenta parecen mantener la misma tasa de éxitos con menor índice de efectos secundarios y mejor tolerancia al tratamiento, pero aún no hay evidencia sobre el perfil de seguridad en su empleo en niños pequeños. Recientemente se han publicado los resultados del uso de parches transcutáneos de Oxibutinina en adolescentes, aplicados 2 veces/semana, haciendo más fácil el cumplimiento terapéutico y disminuyendo los efectos secundarios[50, 51]. La administración intravesical de Oxibutinina también ha demostrado tener menos efectos secundarios, probablemente debido a que su absorción es más lenta y a que no está sometida al metabolismo hepático[52-54]. Massad y cols realizaron un estudio farmacocinético comparando la administración oral e intravesical del Cloruro de Oxibutinina y encontraron que ambas formas alcanzaban elevados niveles plasmáticos, por lo que la diferencia en su efecto podría deberse a un metabolito hepático (N-desetil-oxibutinina) resultante de la circulación portal tras la administración oral del fármaco[55]. Para la administración intravesical disolvemos el comprimido de Oxibutinina en suero salino que se instila en la vejiga al terminar el sondaje, empleando la misma sonda.

La Tolteridina es otro antagonista de los receptores muscarínicos, con una actividad vesical selectiva comparable a la de la Oxibutinina, pero 8 veces menos potente en su acción sobre los receptores de la glándula parótida, produciendo por tanto menos sequedad bucal. Su eficacia en el tratamiento de la hiperactividad vesical ha sido demostrada en adultos y niños [56, 57].

Por último, el Cloruro de Trospio (CIT) es otro fármaco anticolinérgico, con actividad antiespasmódica pero sin efectos sobre el SNC pues no atraviesa la barrera hematoencefálica. Varios autores refieren que el tratamiento con CIT origina un aumento de la capacidad vesical y del volumen al que se produce la primera contracción involuntaria[58, 59]. Estos resultados han sido respaldados por numerosas publicaciones sobre su empleo en adultos[60-62].

Existen anticolinérgicos de nueva generación como la Fesoterodina Fumarato (Toviaz) y Solifenacina Succinato (Vesicare) que han demostrado ser más eficaces y selectivos en su empleo en mayores de 18 años y actualmente se están realizando ensayos clínicos para comprobar su tolerancia y eficacia en niños pequeños[63, 64].

b) Alfa-bloqueantes

En el TUI (trígono, cuello vesical y uretra proximal) hay numerosos receptores alfa adrenérgicos y son fundamentalmente los receptores alfa-I los responsables de la contracción del músculo liso a este nivel. La estimulación de estos receptores provoca un aumento de la resistencia al vaciamiento y su bloqueo permitirá relajar el músculo liso a nivel del cuello vesical y disminuir la resistencia del complejo esfinteriano. Krane y Olsson en 1973 fueron los primeros en demostrar que el tratamiento con alfa-bloqueantes no selectivos (Fenoxibenzamina) mejoraba el vaciamiento vesical[65]. Posteriormente, numerosas publicaciones han demostrado que el tratamiento con alfa-bloqueantes permite además disminuir el LPP y el riesgo de deterioro del TUS[66-68].

Dado el predominio de receptores alfa-I adrenérgicos en el cuello vesical y la uretra, el uso de antagonistas de acción selectiva (Prazoxina, Terazosina, Doxazosina, Alfuzoxina y Tamsulosina) puede disminuir la severidad de los efectos adversos que producen los alfa-bloqueantes no selectivos. En un estudio realizado sobre 17 pacientes con disfunción vesical neuropática y no neuropática, la Doxazosina (dosis inicial de 0.5-1 mg/ noche) mejoró el vaciamiento vesical en el 82% de los casos, disminuyendo el residuo postmiccional en el 71% de ellos. Sólo un paciente refirió hipotensión ortoestática, que se resolvió disminuyendo la dosis[69].

Sin embargo, aún es necesaria la realización de estudios prospectivos randomizados sobre el empleo de alfa-bloqueantes en niños con VN para determinar el valor de dichos fármacos en este grupo de pacientes y la dosis más adecuada.

c) Beta-agonistas

Recientemente ha sido aprobado un fármaco agonista selectivo de los receptores adrenérgicos B3 (Mirabegron 50 mg), para el tratamiento de la hiperactividad vesical en adultos. Ensayos clínicos controlados han probado su eficacia en la relajación del detrusor con un perfil aceptable de efectos adversos, entre los que se encuentran hipertensión, cefalea y síntomas gastrointestinales moderados [70]. Aún no está autorizado su uso en niños.

d) Antibioterapia

El empleo de ATB en niños con VN es un tema controvertido porque, como se refirió anteriormente, el CI se asocia con bacteriuria asintomática en un porcentaje importante de pacientes, aún mayor (hasta el 93%) si hay colonización de la piel periuretral por E.coli [71]. Diferentes estudios han demostrado que la presencia de bacterias con factores de virulencia específicos y el empleo de profilaxis ATB no varía la tasa de infecciones en estos niños[41, 71].

Por el contrario, parece haber evidencia de que el empleo continuo de ATB selecciona microorganismos resistentes que llevan a ITUs complicadas. Dos estudios randomizados y controlados, compararon la eficacia del ATB profiláctico (Trimetoprin-sulfametoxazol o Nitrofurantoína) frente al placebo para reducir la incidencia de infecciones sintomáticas en niños con VN en tratamiento con CI. Estos demostraron que no había diferencias en el número de ITUs sintomáticas entre ambos grupos de tratamiento. En cambio, el empleo de ATB profiláctico sí resultó en la aparición de bacterias más virulentas, como Klebsiella o Pseudomona [72, 73].

En caso de ITUs de repetición, la irrigación intravesical con ATB sí ha demostrado ser útil en pacientes en CI [74-76]. Habitualmente se emplea Gentamicina intravesical, con pocos efectos secundarios y amplio margen de seguridad, aunque aún no hay evidencia científica que avale su uso.

No obstante, en pacientes con RVU demostrado, sí está indicada la profilaxis ATB cuya eficacia en la prevención de infecciones del TUS está ampliamente documentada [77].

5. MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE

En los primeros años de vida el tratamiento de estos pacientes tiene como objetivo conseguir que la vejiga sea un reservorio eficaz de baja presión y alcanzar un vaciamiento vesical completo, preservando así la normalidad del TUS y evitando la insuficiencia renal a largo plazo. Posteriormente, al crecer el niño, toma protagonismo el tratamiento de la incontinencia urinaria, que aportará a los pacientes mayor adaptación social y calidad de vida.

Debemos considerar que todos los pacientes con MM tienen VN, pues tan sólo el 5-10% no presentará alteración de la función vésico-esfinteriana [78]. Por otra parte, el daño neurológico en estos pacientes es un proceso dinámico, pudiendo producirse cambios durante el crecimiento debido al anclaje medular, la hidrocefalia o la malformación de Arnold Chiari. Por tanto y dado que presentan un alto riesgo de deterioro de la función renal y del tracto urinario, el seguimiento estrecho mediante estudios urodinámicos y pruebas de imagen es fundamental.

El objetivo inicial en estos pacientes es diagnosticar las vejigas de alto y bajo riesgo y evitar el deterioro del TUS y la función renal. El seguimiento se inicia realizando una ecografía renal-vesical y un estudio de la función renal. La ecografía nos permitirá diagnosticar la hidronefrosis, presente en un 7-30% de los casos, la presencia de dilatación ureteral y conocer el grosor y ecogenicidad del parénquima renal[78]. La función renal habitualmente es normal en estos pacientes y se suele medir mediante el aclaramiento de creatinina (fórmula de Schwartz) o la Cistatina C (fórmula d Filler) [79, 80].

Si el paciente tiene disminución del aclaramiento de creatinina, antecedentes de PNA o sospecha de RVU, haremos gammagrafía renal (DMSA) para descartar la presencia de cicatrices renales y la afectación del parénquima (Figura 16).



FIGURA 16. DMSA que muestra cicatrices bilaterales en paciente con VN

La CUMS nos permite conocer la morfología vesical, la presencia de divertículos, el RVU y las posibles anomalías uretrales. En nuestra opinión, no es necesario realizarla al nacimiento si no hay sospecha de RUV ni alteraciones del TUS, salvo dilatación ureteral o pielocalicial importante (Figura 17).



FIGURA 17. CUMS que muestra vejiga diverticular y RVU de alto grado a RI

El estudio urodinámico nos permite conocer la naturaleza de la disfunción, identificar los factores de riesgo e individualizar el tratamiento. Debe realizarse al menos 6-12 semanas tras el cierre del defecto, pues estos pacientes experimentan un periodo de shock medular, que puede artefactar los hallazgos urodinámicos [2]. Posteriormente la repetiremos de forma periódica (al menos una vez al año) para detectar cualquier cambio en la actividad vésico-esfinteriana que pueda poner en peligro el TUS. Hasta la realización del primer estudio urodinámico, los padres medirán el residuo postmiccional mediante el CI, cuya técnica debemos mostrarles en la primera consulta. La CVE en un neonato es de 10-15 ml por lo que el residuo normal en este periodo debe ser inferior a 5 ml[27].

Por tanto, tras el nacimiento realizaremos analítica con determinación de función renal, ecografía renal-vesical y medición del residuo postmiccional tan pronto como sea posible, postponiendo la realización de los estudios urodinámicos hasta que el paciente esté recuperado tras el cierre del defecto. Si no se consigue el vaciamiento vesical esperado tras la micción espontánea, debemos iniciar el CI aún antes de realizar los estudios urodinámicos.

En nuestra opinión no está indicada la realización de urocultivos de rutina, salvo en caso de sospecha de ITU (fiebre, estancamiento ponderal, rechazo de tomas...). Sólo prescribiremos profilaxis antibiótica en caso de RVU y en los primeros meses de inicio del CI[2, 37]. Debe evitarse en todo momento el empleo de productos que contengan látex, para prevenir la aparición de alergias, dada la alta prevalencia de hipersensibilidad a este material que presentan estos pacientes[78, 81, 82].

Mediante esta primera evaluación podemos conocer la situación inicial del paciente e identificar las vejigas de riesgo para comenzar el tratamiento de forma precoz e impedir su deterioro.

También es importante conocer el hábito intestinal, pues existe una estrecha relación entre el estreñimiento y la hiperactividad del detrusor, como veremos más adelante. Diferentes estudios han demostrado que la encopresis y el estreñimiento son frecuentes en niños con incontinencia urinaria [83-85]

Manejo del RVU y la dilatación del TUS en los primeros años de la vida

La aparición de novo de RUV o UHN en un paciente con VN debe considerarse el resultado de un fracaso en el manejo del mismo, pues numerosos estudios demuestran que el tratamiento precoz de la VN debería evitar la dilatación del TUS.

Se estima que la incidencia del RVU en pacientes con VN es del 10-60%. En la mayoría de los casos se trata de un reflujo adquirido, que al igual que la dilatación del TUS, es secundario a la disfunción vesical en el contexto de una hiperactividad o baja acomodación y no a una alteración congénita de la unión vésico-ureteral. En la cistoscopia de estos

pacientes puede apreciarse que, pese a la desestructuración de la pared vesical, los meatos ureterales tienen una localización y morfología normales, no siendo así en casos de RVU primario[2].

Por lo tanto, el tratamiento inicial del RVU y la UHN debería consistir en disminuir la presión intravesical de llenado, pues al tratar la disfunción vésico-esfinteriana se resuelve o mejora la UHN y/o el RVU. Esto se consigue con el CI y el tratamiento anticolinérgico. Diferentes estudios han demostrado la eficacia de este tratamiento en la resolución del RVU y/o UHN en VN con presiones de llenado elevadas[86-88]. En estos pacientes es conveniente el uso de profilaxis ATB para disminuir el riesgo de ITU. El intento en este tipo de vejigas (hiperactivas y/o baja acomodación) de tratar el RVU o la UHN por medios quirúrgicos (reimplantación ureteral) o endoscópicos está condenado al fracaso y dará como resultado la persistencia del RVU, la aparición de una nueva UHN o el empeoramiento de la ya existente. Sólo en aquellos casos, poco frecuentes, en los que el RVU sea primario y persista tras el tratamiento de la disfunción vésico-esfinteriana, estaría justificado el tratamiento endoscópico del mismo.

En algunos pacientes, a pesar del CI y los anticolinérgicos, el RVU y/o la UHN no mejoran debido a que esta forma de terapia no ha reducido de forma sustancial las presiones intravesicales. Estos pacientes serían candidatos a otras formas de tratamiento. En ocasiones aumentar la frecuencia del CI, incluyendo un sondaje a media noche o mantener una sonda vesical permanente durante las horas de sueño ha sido eficaz para mejorar el RVU y/o la UHN. También se podrían utilizar, dependiendo de la edad, fármacos alfa-bloqueantes para disminuir la presión de pérdida de orina y reducir así, aunque de forma indirecta, la presión intravesical[66].

Si a pesar de todas las medidas comentadas anteriormente no conseguimos disminuir la presión intravesical de llenado y el RVU y/o UHN persisten, la opción sería la realización de una vesicostomía o la ampliación vesical. La vesicostomía estaría indicada en pacientes de muy corta edad o en aquellos casos en los que existen dudas razonables del cumplimiento del CI por parte de los padres.

6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico debe individualizarse teniendo en cuenta la edad, los estudios urodinámicos y la situación personal de cada paciente. En aquellos refractarios al tratamiento conservador, las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son:

- Aparición de RVU y/o UHN
- Incontinencia
- PNA de repetición

Por tanto los objetivos son obtener una buena acomodación vesical y aumentar la resistencia del tracto de salida si el esfínter es incompetente. Las opciones quirúrgicas son las siguientes:

a) Toxina botulínica (TB-A)

La toxina botulínica es un inhibidor selectivo de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Desde 1980 se ha empleado en el tratamiento de varios trastornos como el estrabismo, la distonía, la espasticidad y otras situaciones en las que hay una contracción patológica de la musculatura lisa y estriada[89].

Hay evidencia de que la TB-A actúa en la VN, modulando la respuesta motora y sensorial al inhibir la liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores (ATP y sustancia P) y regular la expresión de los receptores purinérgicos de las terminaciones neuronales aferentes presentes en la vejiga[90, 91].

En urología se empleó inicialmente en adultos con lesión medular y DVE o hiperactividad del detrusor. Los buenos resultados obtenidos en la relajación esfinteriana llevaron a la investigación sobre su empleo en niños con vejigas de baja acomodación. Se realizó un estudio prospectivo sobre una población seleccionada de 17 niños con presiones intravesicales superiores a 40 cm de H₂O pese al tratamiento médico. El estudio urodinámico a las 2-4 semanas de la inyección de TB-A en detrusor, mostraba un aumento significativo de la capacidad vesical y de la acomodación y una disminución de los episodios

de incontinencia, aunque ésta no fue significativa. No se observaron efectos secundarios salvo en un paciente en el que aumentó el residuo postmiccional [92].

Actualmente y pese a que su uso en el tratamiento de la VN no está aún aprobado por la Agencia Europea del medicamento, se considera una alternativa para mejorar la continencia y los valores urodinámicos en esta patología. Para ello realizamos una cistoscopia bajo anestesia general introduciendo la aguja hasta submucosa. La dosis empleada es de 10 UI/ kg hasta un máximo de 300 UI que se aplican mediante la inyección en 30 puntos del detrusor o submucosa, evitando el trigono. La TB-A es eficaz a partir de 2 semanas tras la inyección y alcanza su máximo efecto a las 4-6 semanas con una duración de 3 a 8 meses según la frecuencia con la que se repitan las inyecciones[93].

Su principal inconveniente es la limitación del efecto en el tiempo y que aún no sabemos los resultados de dichas inyecciones a largo plazo. Pese a la excelente tolerancia mostrada hasta ahora, son necesarios estudios clínicos estandarizados para probar su eficacia y seguridad.

b) Neuromodulación

Diferentes formas de estimulación nerviosa están aún en estudio para el manejo de la VN refractaria al tratamiento conservador, como la estimulación eléctrica intravesical, la estimulación del nervio Sacro o la neuromodulación transcutánea.

La estimulación intravesical consiste en llenar la vejiga con suero salino y a través de un catéter uretral, producir una estimulación eléctrica. La técnica es muy laboriosa y se necesitan múltiples sesiones de 20-90 minutos antes de evaluar la respuesta. Un estudio multicéntrico con 335 pacientes demostró que tan sólo el 16% de los pacientes responden y en estos únicamente se produce un aumento del 53% de la capacidad vesical y una disminución del 25% de la presión detrusorial [94]. Otro estudio demostró un aumento del 33% de la capacidad vesical y una disminución del 28% de la presión del detrusor después de 4 años de seguimiento en 25 pacientes [95]. Dado que estos datos no son muy convincentes, aún persiste la controversia sobre los beneficios de esta terapia[95, 96].

La estimulación del nervio Sacro está indicada en pacientes con retención urinaria o hiperactividad del detrusor que no responden al tratamiento médico. Su eficacia aún no está probada en niños menores de 16 años y la única publicación sobre su uso presentaba resultados contradictorios y limitaciones en su diseño[97].

La neuromodulación transcutánea consiste en la aplicación de corriente eléctrica de baja frecuencia sobre el nervio tibial anterior o a través de un electrodo anal [98]. Un estudio que investigó la eficacia de la neuromodulación en domicilio a través de un electrodo localizado en la región sacra mostró que, tras un mes de uso (1 hora, 2 veces/ día) la continencia mejoraba en un 73%. Sin embargo, sólo 7 de los 15 niños alcanzaban la continencia completa[99].

Actualmente no hay publicaciones sobre resultados a largo plazo tras su uso y son necesarios estudios prospectivos al respecto.

c) Dilatación uretral

El objetivo de este procedimiento es disminuir la presión de escape (“pop-off pressure”) por debajo de 40 cm H₂O en vejigas que no responden al tratamiento médico. La dilatación se lleva a cabo bajo anestesia general usando sondas de hasta 36 Fr en niñas menores de 6 años y tallos de Hegar en las mayores[100]. Varios estudios han mostrado que este procedimiento es eficaz para disminuir la presión de fuga. En pacientes seleccionados, podemos esperar hasta un 70% de efectos favorables a largo plazo según publicaciones[100, 101].

d) Inyección en cuello vesical

En los pacientes con muy baja resistencia esfinteriana, el cuello vesical está abierto y resulta insuficiente para conseguir la continencia. La inyección de material de relleno en el cuello persigue cerrar parcialmente el mismo para disminuir la fuga de orina. Este procedimiento se realiza mediante cistoscopia y es una técnica ambulatoria poco agresiva (Figura 18), indicada en pacientes con vejiga de capacidad y acomodación adecuadas.

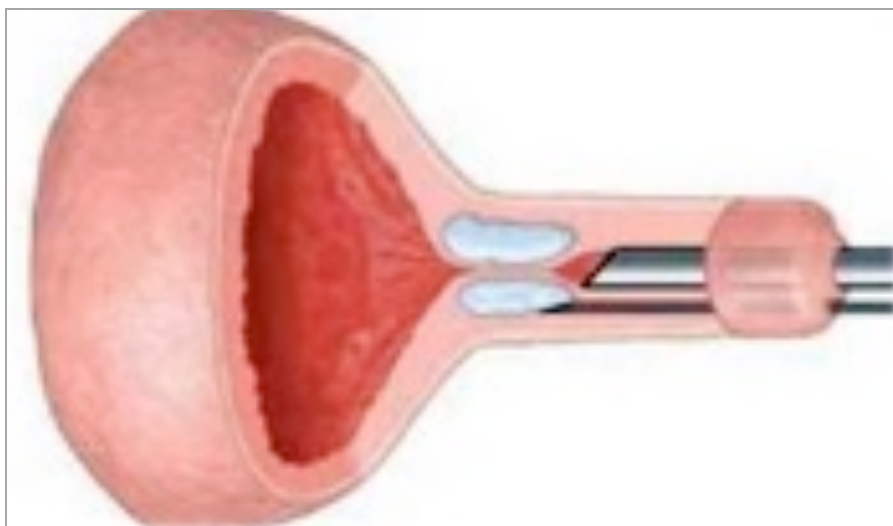


FIGURA 18. Esquema de la inyección en cuello

e) Vesicostomía

Consiste en abocar la vejiga al exterior. La derivación vesical reduce de forma eficaz la presión durante el llenado en las vejigas de alto riesgo, disminuye la UHN, el RVU y la incidencia de ITUs[102, 103].

Es una opción útil, como medida temporal, en niños menores de 2 años con vejigas de muy baja acomodación que no responden al tratamiento médico, en pacientes que no cumplen el CI y en casos en los que el sondaje por vía uretral es difícil. Puede ser la solución permanente en pacientes con defectos neurológicos severos o problemas sociales que no puedan comprometerse con el CI[104].

Es un procedimiento sencillo y las complicaciones son menores, entre las que se incluyen el prolapso de mucosa vesical, la estenosis meatal, la litiasis y la dermatitis periestoma. Hay varias técnicas para su realización; en nuestra opinión, la más recomendable es la vesicostomía de Lapiques pues disminuye la incidencia de complicaciones (Figura 19); la técnica de Blockson es más sencilla pero tiene más riesgo de estenosis y prolapso[105].

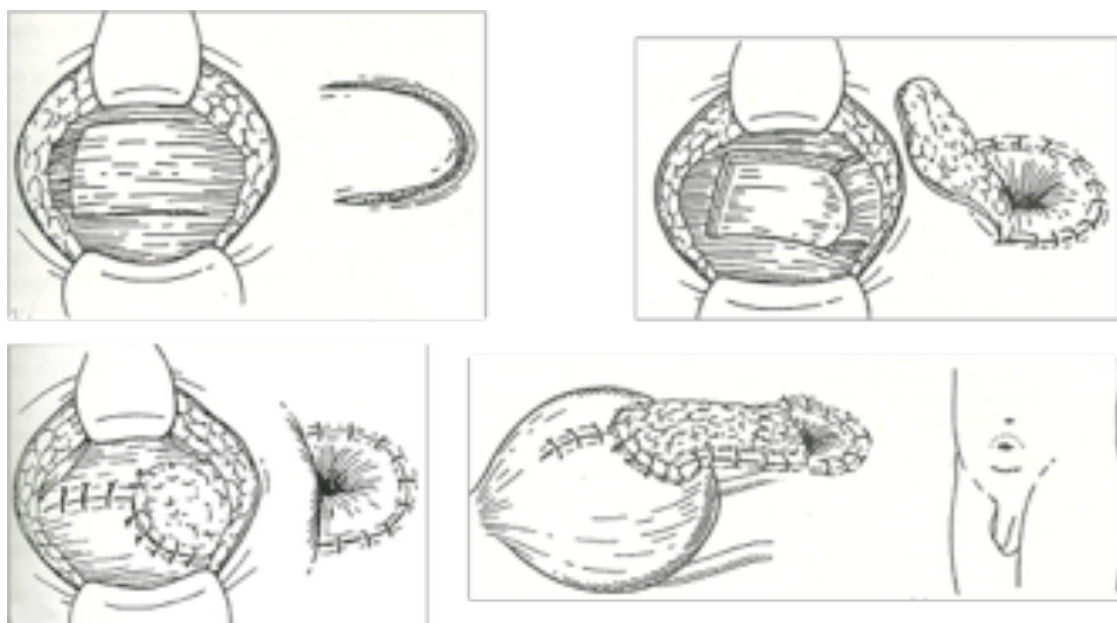


FIGURA 19. Vesicostomía según técnica de Lapidus

f) Mitrofanoff

La realización de una derivación urinaria continente o Mitrofanoff consiste en crear un estoma urinario cateterizable, reimplantando el apéndice íleocecal o un segmento intestinal tubulizado (Monti) en la vejiga mediante un mecanismo antireflujo. Este estoma continente permite el sondaje vesical en pacientes en los que hay dificultad para emplear la vía uretral. Principalmente está indicado en niñas en silla de rueda y en niños con dificultades para el sondaje por obesidad, falta de destreza manual o patología uretral, facilitando así el CI y la adquisición de independencia. En aquellos pacientes con esfínter incompetente en los que la desconexión cérvico-uretral es la única alternativa para conseguir la continencia es imprescindible asociar un procedimiento de Mitrofanoff para permitir el vaciamiento vesical.

No obstante no es una técnica exenta de complicaciones. En una revisión de Pippi Salle y col sobre su experiencia en la realización de estomas continentes, refería un 39% de reintervenciones incluyendo revisión del estoma (18%), reconstrucción del mismo (8%), inyección de material antireflujo (8%) y corrección del prolapso (4%) [106].

g) Ampliación vesical

La ampliación vesical (AV) sigue siendo uno de los recursos terapéuticos más eficaces para el tratamiento de las vejigas de baja acomodación que no responden satisfactoriamente al CI y/o anticolinérgicos. El objetivo que persigue es convertir la vejiga en un reservorio eficaz, de baja presión y gran capacidad, protegiendo así el TUS y mejorando la continencia. Con este objetivo se puede emplear uréter, un parche gástrico y un segmento de intestino delgado o sigma, siendo éste el más frecuentemente utilizado.

La técnica de enterocistoplastia más comúnmente empleada es la descrita por Bramble[107] y popularizada por Mundy y Stephenson [108]. Consiste en abrir la vejiga a modo de bivalvo mediante una incisión en el plano coronal. A continuación, el segmento intestinal seleccionado para la ampliación, se aísla conservando su vascularización y se abre por el borde antimesentérico. Posteriormente se sutura al defecto vesical y se restablece la continuidad intestinal. Numerosos estudios apoyan que durante la AV no es necesario reimplantar los uréteres en los pacientes con RVU y/o UHN pues la mejoría de la acomodación vesical tiene como consecuencia la desaparición del RVU y/o UHN en la mayoría de los casos [109-111]. López Pereira y cols publicaron una revisión de pacientes con VN y AV en los que los estudios urodinámicos realizados tras la AV mostraron una mejoría significativa de la acomodación vesical que produjo la desaparición de la UHN en todos los casos y del RVU en gran parte de ellos [112]. Por tanto consideramos que el reimplante en estos niños no es necesario salvo en circunstancias excepcionales.

La enterocistoplastia ha sido ampliamente utilizada en niños con VN con unos resultados muy satisfactorios; sin embargo cuando el intestino y el tracto urinario se ponen en contacto pueden surgir numerosas complicaciones como ITU, litiasis, alteraciones metabólicas, perforación vesical y malignización [113]. Estas complicaciones, en ocasiones, pueden ser graves lo que nos obliga a seguir muy de cerca a estos pacientes durante toda su vida.

Para evitar algunas de las complicaciones, tras la AV los pacientes deben seguir un protocolo de irrigación vesical, mediante la instilación repetida de 50-100 ml de suero salino fisiológico en la vejiga, al terminar el sondaje, una vez al día. De esta forma se reduce el acúmulo de moco y se evita la formación de litiasis [114].

Las alteraciones metabólicas que podemos encontrar en pacientes con una enterocistoplastia son el resultado del contacto del intestino con la orina. Hay evidencias de que la capacidad absorptiva del segmento intestinal disminuye con el tiempo, probablemente debido a la atrofia de la mucosa y de las vellosidades hallada en las biopsias realizadas durante las cistoscopias de seguimiento[115]. La acidosis metabólica hiperclorémica es la alteración más común, aunque es poco frecuente y se debe fundamentalmente a la reabsorción de cloruro amónico y en menor medida a la secreción de bicarbonato [115]. En la serie publicada por López Pereira y cols, tan sólo un paciente, que ya la tenía previamente, presentó acidosis metabólica atribuyendo esta baja incidencia a la escasa longitud del segmento intestinal utilizado (aproximadamente 15 cm), a la frecuencia del CI (4-5 veces/ día) y a que los pacientes presentaban una TFG superior a 55 ml/ min/1,73 m², siendo ésta suficiente para procesar el incremento de carga ácida [116].

La litiasis es una complicación frecuente a largo plazo (con una incidencia entre el 10 y el 52% según el número de gastrocistoplastias incluidas en el estudio) debido a la producción de moco, el estasis urinario, las alteraciones en la composición de la orina y la infección crónica [117, 118]. El manejo de las litiasis debe ser preventivo. Hensle y cols demuestran en su estudio que el protocolo de irrigación vesical disminuye de forma significativa la incidencia de litiasis en las vejigas ampliadas. Asimismo demuestran que el riesgo de litiasis es mayor cuando el CI se realiza a través de un estoma abdominal que cuando se hace a través de la uretra (66% frente a 15%) siendo esta observación confirmada por otros autores[114, 119].

Hasta en un 40% de los casos encontramos complicaciones quirúrgicas derivadas de la reconstrucción del tránsito intestinal que puede provocar adherencias y cuadros de obstrucción intestinal [119-121].

Finalmente, no debemos olvidar el potencial de transformación maligna presente en el 0.6% de los casos y que nos obliga a realizar una citología y cistoscopia anual a partir del 10º año tras la ampliación[119, 122].

Otra opción empleada es la autoampliación vesical que se trata de realizar una detrusorectomía parcial o miotomía del detrusor, para favorecer el prolapso mucoso, creando así un divertículo que mejora la acomodación [123]. Sin embargo esta técnica no mejora la capacidad vesical por lo que únicamente estaría indicada en pacientes cuya capacidad vesical sea al menos el 50% de la CVE[124]. Además, hay autores que cuestionan la durabilidad de su efecto debido a la tendencia a la retracción y a la fibrosis[125].

h) Sling fascial

Es una técnica quirúrgica empleada para aumentar la resistencia en caso de incompetencia esfinteriana. Consiste en suspender el cuello vesical mediante un segmento de fascia autólogo o un material artificial que fijamos a la fascia del recto o a la sínfisis del pubis. El mecanismo de acción es la coaptación del cuello debido a la tracción y la elevación de la uretra a una posición intra-abdominal [126]. La tasa de complicaciones es moderada entre las que se incluyen la dificultad para realizar en CI y la lesión del recto. Esta técnica, según los resultados publicados, consigue unas tasas de continencia de hasta el 60-80% siendo necesario para ello asociarlo a una AV y a la realización del CI[127].

i) Esfínter artificial

En 1973 Scott introdujo el esfínter urinario artificial (AUS) que actualmente se utiliza [128]. Se implanta colocando el manguito desactivado alrededor del cuello vesical, el balón reservorio en la región pélvica y la válvula en escroto o labio mayor, permitiendo así al paciente la apertura o cierre del mismo. Otra opción es la colocación de un constrictor periuretral, que rodea el cuello vesical, pero no dispone de válvula y por tanto no permite la apertura del mismo (Figuras 20 y 21).

Según las series, permite conseguir la continencia en un 70-85% de los pacientes, pero los problemas técnicos hacen necesaria una media de 3 reintervenciones por paciente, debidas a erosión, infección o malfuncionamiento[129]. Su principal inconveniente es la posibilidad de empeoramiento vesical tras su implantación, al modificarse la resistencia al tracto de salida, lo cual lleva a un 35% de los pacientes a la necesidad de una ampliación vesical[130]. Su duración a largo plazo (más de 10 años) según las series es del 60% [131-133]. Un 30% de los pacientes podrán vaciar su vejiga sin necesidad de sondarse y otro 30% podrá combinar la micción espontánea con el CI [129]

Su empleo está fundamentalmente indicado en adolescentes, que vacían su vejiga de forma espontánea y en los que está garantizada su capacidad para el autosondaje.



FIGURA 20. Constrictor periuretral

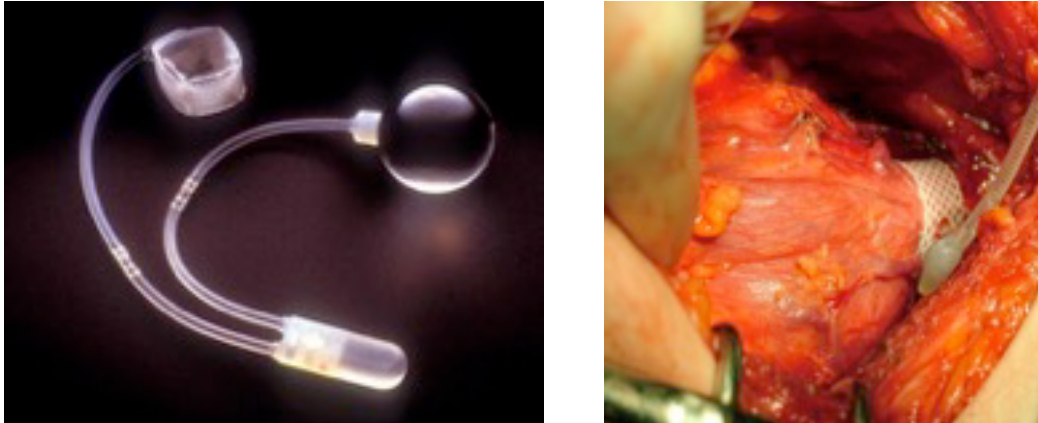


FIGURA 21. Esfínter artificial modelo AMS-800. Colocación en cuello vesical

j) Cirugía del cuello vesical

El objetivo es aumentar la resistencia al tracto de salida, conservando la capacidad vesical y permitiendo el sondaje y la fuga en caso de presiones elevadas, para preservar el TUS.

Para ello se han propuesto varias técnicas. La uretrotrigonoplastia de Young-Dees-Leadbetter permite la reconstrucción del cuello vesical y el alargamiento uretral. Pero pese a tener tasas de continencia de hasta el 70-80% en pacientes con extrofia, no ha mostrado el mismo éxito en aquellos con VN[126].

La desconexión cérvico-uretral consiste en el cierre quirúrgico del cuello, interrumpiendo la continuidad de la uretra y la vejiga por lo que siempre se acompaña de la creación de un estoma cateterizable. Esta técnica presenta complicaciones hasta en un 31% de los pacientes, como fístula vésico-uretral (15%), ITUs, litiasis, perforación vesical y deterioro del TUS en caso de no cumplimiento del CI. Únicamente se emplea en pacientes con VN si el esfínter es incompetente y no se consigue mejoría de la incontinencia con los procedimientos anteriormente descritos para aumentar la resistencia del tracto de salida.

7. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN INTESTINAL

La disfunción del músculo liso intestinal y la afectación motora y sensitiva de la región anal en los pacientes con MM lleva a la impactación y la incontinencia fecal. Esto, unido a la limitación de la movilidad de estos pacientes, hace su manejo muy difícil.

El objetivo es conseguir la continencia fecal y el vaciamiento intestinal de forma regular, mejorando así la independencia del paciente.

Además de la hidratación, el uso de laxantes orales y el aporte de alimentos ricos en fibra, dada la debilidad del esfínter anal presente en muchos de estos pacientes, la continencia fecal es difícil de alcanzar y con frecuencia es necesario el uso de un irrigador transanal. Éste es considerado actualmente la herramienta más importante en el manejo intestinal de pacientes con VN al reducir el riesgo de escapes y mejorar el tono esfinteriano y el volumen rectal [126]. Es un sistema de lavado compuesto por sondas desechables con balón, una bomba manual para infundir el líquido y un sistema de irrigación que permite introducir agua o suero en el colon y recto. De esta forma se consigue el vaciamiento del intestino grueso de forma controlada y completa sustituyendo así al enema de limpieza clásico. Un estudio recientemente publicado refiere su uso en niños con una edad media de 6 años con una tasa de éxitos del 79% y una mejora objetiva de la calidad de vida referida por el paciente (Figura 22) [134].

En pacientes refractarios a este tratamiento, puede ser necesario realizar un procedimiento de Malone. Éste consiste en reimplantar el apéndice ileocecal en el ciego, mediante un mecanismo valvular que impida el reflujo y por el otro extremo en la pared abdominal (habitualmente en el ombligo) para así disponer de un estoma cateterizable que permita la introducción anterógrada de enemas de limpieza con mayor facilidad[126].



FIGURA 22. Irrigador transanal Peristeen®

8. MODELOS EXPERIMENTALES

Inicialmente se asumió que las devastadoras consecuencias del MM eran consecuencia inevitable del defecto en el cierre del TN[5, 135]. Posteriormente, se consideró la posibilidad de que a este defecto inicial, se uniera el daño secundario a la exposición del tejido medular durante la vida intrauterina (“two-hit hypothesis”)[5, 136]. A partir de ese momento numerosos grupos de trabajo emplearon diversos modelos experimentales para tratar de comprobar esta hipótesis.

En 2007 Stiefel y cols demostraron, empleando ratones con MM espontáneo, que en el sitio de la lesión, la función neurológica era normal inicialmente y se va degenerando durante la vida intrauterina, apoyando que el desarrollo neuronal era inicialmente normal como ya

habían planteado otros autores [137, 138]. Varios grupos de trabajo con modelos quirúrgicos de MM en ratas, conejos y ovejas también han demostrado que la lesión del tejido neural se produce de forma progresiva durante la exposición gestacional [136, 139-143].

De esta forma surge el intento de tratar el MM de forma prenatal, para así evitar el deterioro neurológico secundario a la exposición ambiental y el traumatismo del tejido medular durante la gestación.

Actualmente la cobertura prenatal del MM se realiza en varios centros especializados en el mundo. En 2011 se publicaron los resultados del Management of Myelomeningocele Study (MOMS) Trial, un estudio prospectivo randomizado, en el que se comparan los resultados del tratamiento pre y posnatal del MM[144]. El estudio se interrumpió antes de lo previsto debido a la clara ventaja del tratamiento prenatal en cuanto a la disminución de la incidencia de hidrocefalia y de la necesidad de derivación ventrículo-peritoneal (50% en el grupo tratado de forma prenatal respecto al 90% de los pacientes sometidos al tratamiento postnatal convencional) y la mejoría de la función motora y el desarrollo mental.

Sin embargo, el efecto sobre la función vesical e intestinal es menos conocido. Holmes NM y cols compararon los estudios urodinámicos de 6 pacientes sometidos a cirugía fetal abierta y no encontraron diferencias respecto al grupo de tratamiento postnatal, en términos de presión intravesical, capacidad y residuo postmiccional [145]. Probablemente la reparación intraútero del MM no permite revertir las anomalías anatómicas presentes al nacimiento. El estudio histológico de estas vejigas muestra un aumento de la matriz entre los haces musculares que interfiere con la conducción nerviosa impidiendo la contracción coordinada del detrusor. Asimismo, estos pacientes muestran una menor densidad de receptores muscarínicos que también pudiera estar implicada en la interrupción del mecanismo de vaciamiento vesical coordinado. La alteración en la inervación autonómica periférica y el crecimiento anormal del músculo liso del TUI de estos pacientes tampoco son por el momento susceptibles de resolverse mediante el tratamiento prenatal [145]. En un futuro, la ingeniería tisular y el empleo de células madres en la cobertura del defecto, como el modelo propuesto por Flakes y cols podría permitir opciones terapéuticas más precoces y menos invasivas [146].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I.HIPÓTESIS

Los pacientes que iniciaron el tratamiento conservador de la VN en el primer año de vida, muestran mejor función renal, vesical y continencia a largo plazo y menor necesidad de tratamiento quirúrgico, que los que iniciaron posteriormente el tratamiento.

2.OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRIMARIO:** Analizar la influencia del inicio precoz del tratamiento conservador (cateterismo intermitente y/o anticolinérgicos) de la VN sobre la función vesical, la continencia urinaria y la función renal de nuestra serie de pacientes.
- **OBJETIVO SECUNDARIO:** Conocer si hay diferencias en la evolución y necesidad posterior de tratamiento quirúrgico en los 3 grupos de pacientes establecidos según la edad de inicio del tratamiento conservador.
- **OBJETIVO TERCIARIO:** Comparar la evolución y necesidad de intervención quirúrgica en el grupo de pacientes tratados desde el inicio en un centro especializado (Comunidad de Madrid) respecto al grupo de pacientes derivados de otros hospitales a dicho centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. UBICACIÓN

El estudio se realizó mediante revisión de historias clínicas de pacientes atendidos en consulta externa de Urología Pediátrica en el Hospital Infantil Universitario La Paz de Madrid.

2. PACIENTES

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analiza la serie de 250 pacientes con VN tratados desde el año 1980 hasta el 2011 en el servicio de Urología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario La Paz, en Madrid.

Se incluyeron en la revisión de las historias todos los pacientes tratados en el hospital en algún momento de su evolución, independientemente de que nacieran o no en la Maternidad del Hospital La Paz.

Fueron excluidos para el estudio aquellos tratados con anterioridad al año 1990 debido a que la forma de tratamiento en esos años era muy diferente de la actual y su inclusión artefactaría los resultados. De la misma forma, se excluyeron los pacientes tratados posteriormente al 2005, por no tener datos sobre seguimiento a largo plazo en el momento de la realización de esta tesis. Excluyendo ambos grupos, quedan 134 pacientes.

Asimismo, durante el estudio detallado de las historias clínicas, fueron excluidos aquellos de los que no tenemos datos previos a la edad a la que fueron vistos inicialmente en nuestra consulta (17 pacientes), aquellos pacientes en los que no se confirmó la existencia de VN (3 pacientes), así como aquellos perdidos del seguimiento a largo plazo (11 pacientes). De esta forma resultan 103 pacientes que cumplen los criterios para ser incluidos en el estudio.

3. MÉTODO DE TRABAJO

3.1. Recogida de datos y variables analizadas

Mediante estudio de las historias clínicas, recogemos datos referentes a la situación del paciente al inicio de su seguimiento en consulta, ya sea en nuestro servicio o en el hospital del que proceden: etiología de la VN, edad al diagnóstico, comunidad autónoma de procedencia, función vésico-esfinteriana, función renal (aclaramiento de creatinina), presencia o no de RVU, estudios de imagen (ecografía, CUMS y DMSA si procede) y funcionales (urodinamia). Los pacientes se clasificaron según el tipo de disfunción vésico-esfinteriana que presentaban en cada momento de su evolución de acuerdo a los tipos descritos previamente (Página 18):

- Tipo A: esfínter competente y detrusor hipoactivo.
- Tipo B: esfínter competente y detrusor hiperactivo.
- Tipo C: esfínter no competente y detrusor hipoactivo.
- Tipo D: esfínter no competente y detrusor hiperactivo.

Consideramos detrusor hipoactivo aquel que no presenta CNI durante la fase de llenado y tiene una acomodación adecuada. Se consideró que el detrusor es hiperactivo si presenta CNI, baja acomodación o ambas características.

El esfínter se considera incompetente si durante el estudio urodinámico el paciente tiene fugas de orina al aumentar la presión abdominal, sin presión en el detrusor.

Un paciente es continente cuando está seco entre sondajes o micciones espontáneas. Estos parámetros se definen según los resultados del estudio urodinámico y prueba de esfínter, como se detalla más adelante.

Posteriormente, recogemos información respecto a la evolución del paciente:

-Pauta de CI: edad de inicio, frecuencia, complicaciones, cumplimiento. Recogemos datos sobre el tipo de disfunción vésico-esfinteriana, presencia de RVU, alteraciones ecográficas y continencia en el momento de inicio del CI (en nuestro servicio o en el hospital de procedencia).

-Tratamiento farmacológico: edad de inicio, tolerancia, cumplimiento, tipo y vía de administración. Recogemos datos sobre el tipo de disfunción vésico-esfinteriana, alteraciones ecográficas, presencia de RVU y continencia en el momento del inicio del tratamiento médico (en nuestro servicio o en el hospital de procedencia).

-Necesidad de tratamiento quirúrgico: ampliación vesical, colocación de esfínter artificial, inyección endoscópica del RVU, inyección en cuello vesical, procedimiento de Mitrofanoff/Monti y realización de vesicostomía. Recogemos datos sobre el tipo de disfunción vésico-esfinteriana, presencia de RVU, alteraciones ecográficas y continencia en el momento de la intervención así como información sobre las complicaciones quirúrgicas.

-Presencia de episodios infecciosos, número y edad a la que ocurrieron los mismos.

-Asimismo, estudiamos la evolución a largo plazo en términos de función renal (DMSA, aclaramiento de creatinina), situación del TUS (ecografía, CUMS), función vesical (acomodación y presencia de CNI) y continencia valorando estos parámetros en la última visita en la consulta.

3.2. Protocolo diagnóstico

En la primera visita solicitamos ecografía del aparato urinario, analítica con función renal y estudio urodinámico (6-12 semanas tras el cierre del defecto). La realización de la CUMS y DMSA depende de los hallazgos ecográficos y de la sospecha de antecedentes de PNA.

Ecografía renal-vesical

La ecografía se realizó según el procedimiento habitual en el servicio de Radiología del Hospital Infantil La Paz, incluyendo cortes longitudinales y transversales de ambos riñones y de la vejiga. En los riñones se valoró la posición, el tamaño y la morfología, así como la existencia de anomalías parenquimatosas o dilatación de la vía excretora. Cuando se observó dilatación de los cálices, pelvis o uréteres se obtuvo medida de la misma. La vejiga y el espacio retrovesical se exploraron igualmente en longitudinal y transversal, prestando especial atención a la existencia de dilatación del uréter distal y a la unión ureterovesical.

Las exploraciones se realizaron con un ecógrafo marca Toshiba modelo según la época, dotado de sondas sectoriales (3,5-5 MHz) y lineales (7.5-10 MHz). El paciente se exploró en decúbito supino y cuando fue necesario, en decúbito lateral derecho para medir y valorar más adecuadamente el riñón izquierdo.

Cistouretrografía miccional seriada (CUMS)

En los pacientes que mostraron dilatación de la vía urinaria en la ecografía, realizamos CUMS. Ésta se llevó a cabo según la técnica habitualmente empleada en el servicio de Radiología del Hospital Infantil La Paz, que sigue las directrices marcadas por The International Reflux Study in Children [147]. A través de la sonda vesical se rellenó la vejiga con el medio de contraste cistográfico (Plenigraf, Juste S.A.) a temperatura corporal. El contraste se introdujo mediante perfusión continua hasta que cesó la entrada del mismo si el paciente estaba tranquilo o hasta que manifestó su deseo urgente de orinar, utilizando como referencia la CVE según la fórmula de la ICCS (página

26). En todos los casos se visualizó el tracto urinario completo en proyección frontal y se obtuvo la siguiente secuencia radiológica:

- A mediana repleción vesical
- Con vejiga llena
- Durante la micción
- Después de la micción
- Placa miccional lateral en varones.

La CUMS se realizó en un equipo de fluoroscopia digital marca Siemens, modelo según la época, con capacidad para almacenar los estudios y se obtuvieron placas radiográficas seriadas.

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica el día de la prueba y se encontraban libres de infección urinaria en el momento del estudio, hecho demostrado por la existencia de un cultivo de orina negativo previo a la CUMS. En ningún caso se utilizó sedación.

Gammagrafía renal (DMSA)

En caso de sospecha clínica o ecográfica de PNA o en pacientes en los que la ecografía no es valorable debido a escoliosis severa, realizamos DMSA. Ésta se realizó con una gammacámara Siemens Symbia de doble cabezal TC (gammagrafía/SPECT/SPECT-CT 99m Tc-DMSA) para conocer la existencia de patología cortical renal.

Estudio urodinámico

El estudio urodinámico se llevó a cabo en la unidad de urodinamia en la consulta de Urología Pediátrica (Figura 23). Éste se realiza de forma convencional, mediante el llenado artificial de la vejiga a ritmo fijo preferiblemente con el paciente despierto sin utilizar fármacos que alteren la dinámica vesical. Si el paciente no colabora puede emplearse Midazolam (Dormicum R) a dosis de 0,3 mg/kg/intranasal ó 0,5 mg/kg/oral, pues es una benzodiacepina cuyo efecto miorelajante es casi inexistente; no obstante, no fue empleado en ningún paciente.

Antes del estudio se descarta la presencia de ITU que pudiera alterar los resultados y el paciente se mantiene en profilaxis ATB el día de la prueba para evitar una ITU secundaria al sondaje vesical.



FIGURA 23. Aparato de urodinamia. Realización de cistomanometría de llenado

Siempre se inicia el estudio con la realización de una flujometría con registro EMG y medición del residuo postmiccional. Según la ICCS, el hallazgo repetido de un residuo postmiccional de 20 ml o superior es indicativo de un vaciamiento vesical incompleto [27], salvo en neonatos, en los que el residuo normal es inferior a 5 ml.

En todo momento se emplean materiales libre de látex dada la mayor incidencia de hipersensibilidad a este material entre estos pacientes [82]. Las sondas utilizadas para el registro de las presiones son siempre de pequeño calibre (<6Fr) para no interferir con el vaciamiento o los escapes. Antes de comenzar a infundir líquido en la vejiga, los transductores externos se ponen a cero a la altura de la sínfisis del pubis y se comprueba

que la transmisión es correcta haciendo toser al paciente y verificando las variaciones de presión en los mismos. Si con los golpes de tos apreciamos picos en la presión vesical y abdominal y tan sólo una mínima variación en la presión del detrusor, la medición de los transductores y su transmisión es correcta (Figura 24).

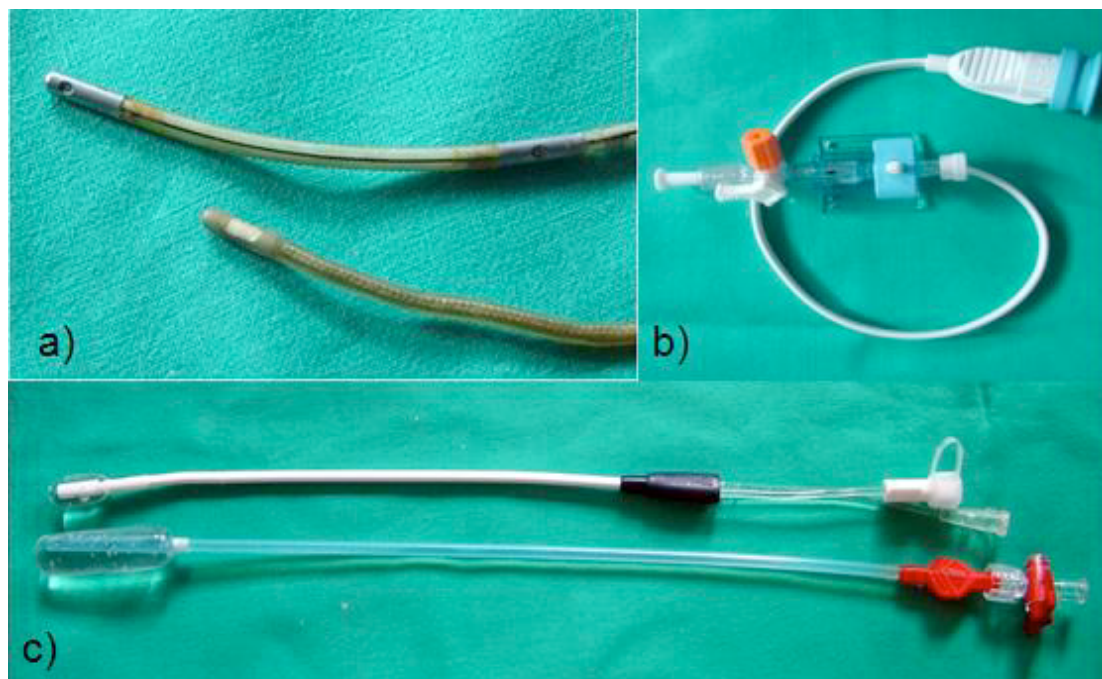


FIGURA 24 a) Transductores de membrana montados sobre la sonda, b) Transductor externo, c) Sondas rectales

La elevación de la presión abdominal que no se transmite al canal de presión vesical y produce un valor negativo de la presión del detrusor suele ser debida a una contracción del recto o al desplazamiento del balón rectal a las cercanías del esfínter anal [13].

El líquido empleado en el llenado vesical es agua bidestilada a temperatura ambiente y con un ritmo de infusión lento. La velocidad de perfusión es del 5 al 10% de la capacidad vesical estimada para la edad por minuto (CVE/min). El estudio se concluye cuando el paciente tiene ganas de orinar, aparecen altas presiones o dolor.

Durante la cistomanometría se recogen las presiones intravesical, abdominal y detrusorial. El estudio se combina con un EMG para conocer el funcionamiento del

esfínter durante la fase de llenado, mediante la colocación de electrodos de superficie que registran la actividad a nivel del suelo pélvico (Figura 25).

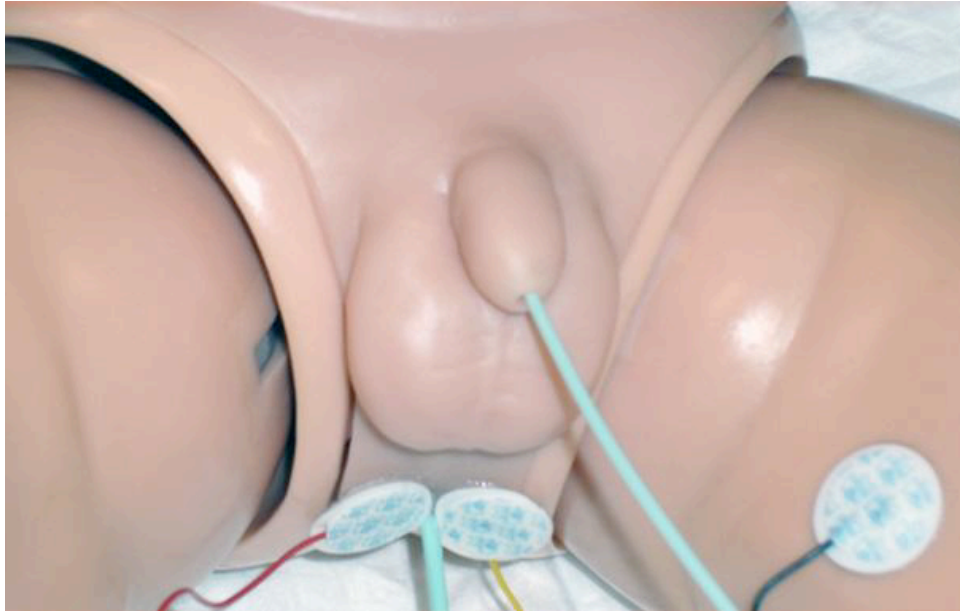


FIGURA 25. Representación sobre la colocación de las sondas y electrodos

La presión detrusorial se obtiene indirectamente restando la presión vesical registrada menos la presión abdominal. Para el cálculo de la capacidad vesical hasta los 12 años se emplea la siguiente fórmula según la ICCS, donde CVE es la capacidad vesical estimada para una determinada edad. A partir de esa edad la CVE es de aproximadamente 390 ml.

$$\text{CVE (ml)} = (\text{edad en años} \times 30) + 30$$

Se considera que la vejiga tiene una acomodación normal si durante la fase de llenado, el incremento de presión entre el inicio y el final del llenado no es superior a los 7-10 cm de H₂O. Una vejiga de baja acomodación es aquella en la que este valor es inferior a 30 ml/cm de H₂O, mostrando un ascenso lineal de la presión conforme progresa el llenado. Las CNI se definen por la aparición de contracciones involuntarias

del detrusor (>15 cm H₂O) durante la fase de llenado, de forma espontánea o provocada por distintas maniobras como cambios posturales, tos, etc.

La incompetencia esfinteriana se define por la pérdida involuntaria de orina durante el estudio urodinámico al aumentar la presión abdominal, sin presión en el detrusor. Para estudiarlo, el paciente debe toser o realizar maniobras de Valsalva durante la fase de llenado, permitiendo así conocer la mínima presión intravesical a la que se produce la pérdida de orina (prueba de esfínter). En lactantes y niños pequeños o sin capacidad de comprensión, la prueba de esfínter se considera positiva (esfínter no competente) cuando el paciente tiene fuga de orina sin presión detrusorial ni CNI. El esfínter se considera competente cuando no hay fuga de orina con los aumentos de presión abdominal.

Asimismo, un paciente es continente cuando está seco entre sondajes o micciones espontáneas y no tiene fugas de orina. Se considera que el paciente tiene una vejiga de riesgo cuando la presión a la que tiene lugar la pérdida de orina es superior a los 40 cm de H₂O (LPP >40 cm de H₂O).

3.3. Evaluación durante el seguimiento

Los pacientes fueron vistos en consulta externa a intervalos regulares, realizando ecografía y estudio urodinámico cada 6 meses los dos primeros años y posteriormente una vez al año, salvo modificación en la clínica.

No realizamos urocultivos rutinarios salvo en caso de sospecha de PNA. La presencia de PNA se definió, según la AEP [148], ante la presencia de más de 10^5 UFC/ml de un único microorganismo, con fiebre mayor de 38,5° y la presencia de signos biológicos de inflamación (aumento de la PCR, procalcitonina o velocidad de sedimentación globular). La cistitis es la infección localizada en la vejiga, afebril, con síntomas miccionales y sin dolor lumbar. Por último, la bacteriuria asintomática se define como la presencia de un recuento significativo de bacterias en la orina en ausencia de signos o síntomas clínicos.

El CI se indicó en todos los casos de vaciamiento vesical incompleto, ITU, deterioro del TUS y en vejigas de riesgo. En aquellos niños con vejigas de baja acomodación y RVU y/o UHN persistente a pesar del tratamiento médico, se pautó sondaje vesical nocturno dejando la sonda conectada a bolsa o abierta a pañal durante el descanso nocturno para favorecer la descompresión y garantizar el vaciamiento vesical.

El tratamiento anticolinérgico se inició ante la presencia de CNI, baja capacidad vesical o acomodación insuficiente.

3.4. Indicaciones de tratamiento quirúrgico

La necesidad de AV viene dada por la aparición o persistencia de altas presiones, baja acomodación y/o RVU y UHN a pesar del tratamiento conservador. Según las condiciones del paciente ésta se realizó con sigma, íleon terminal o uréter. Para poder determinar la eficacia de la AV en el tratamiento quirúrgico de la incontinencia en los pacientes con vejigas de baja acomodación empleamos la prueba de esfínter durante el estudio urodinámico previo a la AV. En ella determinamos el volumen vesical para el cual la presión del detrusor asciende a 10 cm de H₂O y una vez introducido dicho volumen, retiramos la sonda, se para el estudio y se comprueba si el paciente tiene pérdidas de líquido al hacer maniobras que aumenten la presión abdominal[149]. Si no las tiene, asumimos que el paciente estará continente tras la AV; si por el contrario tiene fugas de orina, consideramos necesario un procedimiento quirúrgico adicional para aumentar la resistencia del tracto de salida.

Planteamos el tratamiento quirúrgico de la incompetencia esfinteriana, individualizando el manejo en cada paciente, mediante el uso de un esfínter artificial modelo AMS-800 o un constrictor de la casa Silimed. En aquellos pacientes en los que se indicó la colocación de un EA, realizamos la AV de forma simultánea si el estudio urodinámico previo mostraba una presión del detrusor durante el llenado superior a 15 cm de H₂O para un volumen del 50% de la CVE [150].

El tratamiento endoscópico del reflujo se llevó a cabo en los pacientes con vejigas de buena acomodación sin CNI que presentaban ITUs de repetición y RVU refractario al tratamiento conservador.

La vesicostomía se realizó en los pacientes con vejigas de baja acomodación y CNI refractarias al tratamiento conservador, PNA de repetición y RVU de alto grado y en aquellos pacientes cuya situación socio-familiar exigía una consideración especial.

La realización de un estoma cateterizable continente que facilitara el CI fue ofrecido a los pacientes que lo precisaron, fundamentalmente niñas en silla de ruedas o pacientes con dificultad para el sondaje uretral. Cuando el apéndice estaba disponible éste se empleó para la realización del estoma cateterizable según el procedimiento de Mitrofanoff. En los pacientes en los que no fue posible se realizó un procedimiento de Monti.

3.5. Valoración de función renal

Valoramos la función renal mediante analítica sanguínea y cálculo del aclaramiento de creatinina según la fórmula de Schwartz [151]:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = K \times \frac{\text{Talla (cm)}}{\text{cr sérica}}$$

K=38 en niños y niñas

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tras la recogida de datos los pacientes se dividieron en grupos según la edad a la que iniciaron el tratamiento con anticolinérgicos y/o CI, independientemente de la edad a la que fueran vistos en consulta por primera vez. De esta manera, quedan definidos los grupos:

- Grupo 1:** inicio del tratamiento en el primer año de vida (menos de 12 meses)
- Grupo 2:** inicio entre el primer y quinto año de vida (12-60 meses)
- Grupo 3:** inicio posterior del tratamiento (a partir de los 60 meses).

En todos los pacientes, independientemente de que nacieran o no en la maternidad del Hospital La Paz, se recogieron los datos de su primera visita a la consulta de Urología Pediátrica, ya sea en nuestro servicio o en su hospital de procedencia. Igualmente, los datos referentes al inicio del tratamiento con CI o anticolinérgicos también pueden corresponder al periodo de tiempo en el que el paciente era seguido en nuestro servicio o estaba aún en su hospital de procedencia.

De esta forma podemos evaluar la situación real al inicio y la influencia del tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento en la evolución posterior.

Posteriormente se describieron los resultados de la serie completa y se compararon los resultados de los 3 grupos.

Además se recogió información respecto al hospital de procedencia del paciente, permitiendo así comparar el grupo de pacientes derivados de otras comunidades autónomas respecto al grupo de pacientes tratados desde el inicio en un centro especializado.

5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos se expresan mediante media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo, así como los percentiles 25 y 75 para establecer el rango intercuartílico.

Con carácter general, los datos cualitativos se han comparado usando el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, para el caso de tablas de 2x2. En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos, se utilizó el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica y en la comparación de datos cuantitativos entre más de dos grupos, se utilizó un análisis de la varianza de un factor como prueba paramétrica y el test de Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica, dependiendo de la distribución de los datos.

Para cuantificar la asociación en términos de aumento o disminución de posibilidad de determinados eventos (infecciones, necesidad de AV, necesidad de EA...) según el grupo de edad de comienzo de seguimiento, se ha usado un análisis de regresión logística binaria, estimando tanto el valor de las OR como su IC95%. Para estudiar el tiempo hasta la necesidad de cirugía se utilizó un modelo de regresión de Cox en el contexto del análisis de supervivencia.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores a 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTADOS

En primer lugar se expone la estadística descriptiva de la serie completa y a continuación la descripción y análisis estadístico por grupos según la edad de inicio del tratamiento conservador. Este apartado termina con la descripción del grupo de pacientes remitidos de otras comunidades y su comparación con el grupo de pacientes procedentes de un centro especializado (Comunidad de Madrid).

I. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA SERIE COMPLETA

I.1. Sexo, edad y etiología

Siguiendo la metodología descrita previamente, 103 pacientes cumplen los criterios de inclusión. Son 51 niños y 52 niñas, con una edad media al inicio del seguimiento en consulta de $2,3 \pm 3,2$ años y una edad media en la última revisión en consulta de $15,2 \pm 4,4$ años.

La etiología de la VN fue: MM en el 81,6% (n=84 pacientes), lipoma medular en el 7,8% (n=8), agenesia sacra en el 3,9% (n=4), síndrome de regresión caudal en el 3,9% (n=4) uno de los cuales tenía un VACTERL, teratoma sacrocoxígeo (n=1), traumatismo obstétrico (n=1) y tumor del seno endodérmico (n=1).

I.2. Primera visita a consulta

Según la clasificación definida previamente (Página 18) y en base a los hallazgos del primer estudio urodinámico, los pacientes presentaban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana:

- Tipo A (esfínter competente y detrusor hipoactivo): 11 (10,6%)
- Tipo B (esfínter competente y detrusor hiperactivo): 37 (35,9%)
- Tipo C (esfínter no competente y detrusor hipoactivo): 8 (7,7%)
- Tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo): 47 (45,6%)

En la primera ecografía, el 39,8% (n=41) mostraba alteraciones: UHN bilateral (n=12), UHN izquierda (n=5) uno de los cuales presentaba un riñón en herradura,

UHN derecha (n=4), atrofia renal derecha (n=4) e izquierda (n=1), agenesia renal derecha (n=1), nefrocalcinosis (n=2) uno de los cuales tenía un sistema dúplex izquierdo, hipertrofia del detrusor (n=1), ectasia piélica derecha (n=5), izquierda (n=6) y bilateral (n=4).

Al inicio del seguimiento, el 33% (n=34) de los pacientes tenía RVU, que fue bilateral en 13 pacientes, derecho en 9 e izquierdo en 12.

La función renal era normal en todos los pacientes de la serie excepto en 3 (2,9%) que fueron vistos en consulta después del año de vida. Dieciocho pacientes (17,4%) presentaban cicatrices en el primer DMSA, 7 en el RI y 11 en el RD, entre los cuales había 4 pacientes con atrofia renal derecha y 1 izquierda.

El 4,8% de los pacientes (n=5) era continente. Considerando los 3 años como la edad de adquisición de la continencia, el 28,1% (n=29) de los pacientes estaban por encima de esta edad y por tanto en edad de ser continentes.

El tratamiento conservador se inició con CI como único tratamiento en 26 pacientes (25,2%), con tratamiento anticolinérgico en 13 pacientes (12,6 %) y con ambos en 64 pacientes (62,1%).

1.3. Inicio del CI

El CI se instauró en el 94,2% (n=97) de los pacientes. La edad media al inicio fue de $4,6 \pm 4$ años. Los 6 pacientes que no necesitaron CI son niños remitidos a consulta en el primer año de vida (grupo 1, n=3) y después del quinto año (grupo 3, n=3). Estos 6 pacientes presentan vejigas con CNI en tratamiento anticolinérgico, con esfínter incompetente en 4 de ellos y sin residuo postmiccional en ningún caso.

Los pacientes presentaban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana al inicio del CI:

- Tipo A (esfínter competente y detrusor hipoactivo): 10 (10,3%)
- Tipo B (esfínter competente y detrusor hiperactivo): 35 (36%)
- Tipo C (esfínter no competente y detrusor hipoactivo): 7 (7,2%)
- Tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo): 45 (46,3%)

En la ecografía el 39,8% (n=41) mostraba alteraciones: UHN bilateral (n=11), UHN izquierda (n=4) uno de los cuales presentaba un riñón en herradura, UHN derecha (n=3), atrofia renal derecha (n=4) e izquierda (n=1), agenesia renal derecha (n=1), nefrocalcinosis (n=2) uno de los cuales tenía un sistema dúplex izquierdo, engrosamiento del detrusor (n=1), ectasia piélica derecha (n=5), izquierda (n=6) y bilateral (n=4).

El 37,1% (n=36) mostraba RVU al inicio del CI, fue bilateral en 13 pacientes, derecho en 10 e izquierdo en 13.

El RVU se resolvió con tratamiento conservador en 18 pacientes (50%). En dos pacientes con RVU bilateral y UHN derecha respectivamente, que no mejoraban con medidas conservadoras se empleó el sondaje vesical nocturno consiguiendo así la resolución del reflujo. En cambio el paciente del VACTERL, con RVU izquierdo persistente pese a estas medidas, precisó finalmente el reimplante vésico-ureteral izquierdo.

La función renal sólo estaba alterada en 3 (3%) pacientes al inicio del CI y 18 pacientes (18,5%) presentaban cicatrices en el DMSA, 7 en el RI y 11 en el RD, entre los cuales había 4 pacientes con atrofia renal derecha y 1 izquierda.

Sólo el 5,1 % (n=5) de los pacientes era continente en el momento de iniciar el CI, respecto al 59,7% (n=58) de continencia esperada por edad (> 3 años). Durante el seguimiento 5 pacientes (5,6%) mostraron complicaciones con el CI debido a dificultad para el sondaje uretral (n=2), estenosis uretral (n=1) y falsa vía (n=2). Cinco pacientes

(5,6%) no cumplieron la pauta de CI en ausencia de complicaciones y todos ellos habían iniciado el CI después del año de vida.

1.4. Inicio del tratamiento farmacológico

El tratamiento anticolinérgico se instauró en el 93,2% (n=96) de los pacientes. La edad media al inicio fue de $5\pm 3,6$ años. Los 7 pacientes que no necesitaron tratamiento farmacológico presentaban vejigas de buena acomodación, sin CNI, con esfínter no competente y residuo elevado en tratamiento con CI.

El tratamiento farmacológico inicial se instauró con Oxibutinina a dosis de 0.1-0.3 mg/kg, 3 veces/día por vía oral.

Al inicio del tratamiento farmacológico los pacientes presentaban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana:

- Tipo A (esfínter competente y detrusor hipoactivo): 6 (6,2%)
- Tipo B (esfínter competente y detrusor hiperactivo): 39 (40,6%)
- Tipo C (esfínter no competente y detrusor hipoactivo): 2 (2%)
- Tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo): 49 (51%)

El 41,6% de los pacientes (n=40) mostraba alteraciones ecográficas al iniciar el tratamiento anticolinérgico: UHN izquierda (n=4) asociado en uno de ellos a riñón en herradura, UHN derecha (n=3), UHN bilateral (n=10), atrofia renal derecha (n=4) e izquierda (n=1), agenesia renal derecha (n=1), engrosamiento del detrusor (n=1), nefrocalcinosis (n=2) uno de los cuales presentaba un sistema dúplex izquierdo, ectasia piélica derecha (n=6), izquierda (n=8) y bilateral (n=4).

El 37,5% (n=36) mostraba RVU en la CUMS al inicio del tratamiento farmacológico, bilateral en 11 pacientes, derecho en 11 e izquierdo en 14.

La función renal sólo estaba alterada en 3 (3,1%) pacientes y 18 (18,7%) mostraban cicatrices en el DMSA, 7 en el RI y 11 en el RD, entre los cuales había 4 pacientes con atrofia renal derecha y uno izquierda.

Sólo el 6,2% (6 pacientes) era continente en el momento de iniciar el tratamiento farmacológico respecto al 71,8% (n=69) de continencia esperada por edad (>3 años).

Nueve pacientes (9,3%) presentaron efectos secundarios al inicio del tratamiento con anticolinérgicos que motivó el cambio del mismo (Tolterodina, 1 mg, 2 veces/día) en 3 de ellos y la administración intravesical en 6 pacientes. Tan sólo un paciente incumplió de forma prolongada el tratamiento médico. A lo largo del seguimiento, 7 pacientes pasaron a tomar otro anticolinérgico en dosis única diaria, pero este cambio no fue motivado por efectos secundarios, sino por tratarse de una pauta de administración más cómoda en fórmula de liberación retardada (Fesoterodina, 4 mgr/día).

1.5. Tratamiento quirúrgico

Ampliación vesical

El 26,2% (n=27) necesitó una AV durante su evolución que se realizó con un segmento de íleon en 11 pacientes, sigma en 15 y uréter en 1.

En 15 pacientes (14,5%) la AV se asoció a la colocación previa o simultánea de un EA y 12 pacientes (11,6%) precisaron una AV sin EA. La edad media a la que se realizaron las AV relacionadas con EA fue de $14,1 \pm 1,9$ años y la de las AV no asociadas a la colocación de un EA fue de $8,1 \pm 2,9$ años.

En el momento de la intervención, los pacientes mostraban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana:

- Tipo A (esfínter competente y detrusor hipoactivo): 0
- Tipo B (esfínter competente y detrusor hiperactivo): 15 (55,5%)
- Tipo C (esfínter no competente y detrusor hipoactivo): 2 (7,4%)
- Tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo): 10 (37%)

En 12 pacientes se colocó un EA en la misma intervención y en 3 la AV se llevó a cabo años después de la colocación del EA, por empeoramiento de la función vésico-esfinteriana tras aumentar la resistencia del tracto de salida.

Los 2 pacientes con disfunción tipo C son niños en los que la AV se realizó en el mismo acto quirúrgico que la colocación del EA, debido a que el estudio urodinámico preoperatorio mostraba una presión del detrusor durante el llenado mayor a 15 cm de H₂O para un volumen del 50% de la CVE. Por tanto se trata de vejigas de capacidad reducida, que pese a no ser hiperactivas, resultan inadecuadas para recibir un EA sin ampliación.

El 48,1% (n=13) de los pacientes presentaba alteraciones ecográficas: atrofia renal derecha (n=2) asociada a UHN izquierda en un paciente, UHN izquierda aislada (n=2), UHN derecha (n=2), UHN bilateral (n=1) asociado a nefrocalcinosis, ectasia renal derecha (n=2), izquierda (n=1) y bilateral (n=1), hipertrofia del detrusor (n=1) y agenesia renal derecha (n=1).

Previamente a la AV 12 pacientes (44,4%) presentaban RVU (a RD en 6 pacientes, RI en 3 y bilateral en 3 pacientes) que apareció después del inicio del tratamiento conservador en 3 de ellos. En un paciente el RVU reapareció tras la colocación de EA e inyección endoscópica, siendo necesaria la AV y Cohen para su resolución. En otro paciente el RVU persistió tras la AV y colocación de EA, consiguiéndose su resolución mediante inyección endoscópica. Tan sólo se realizó el reimplante vésico-ureteral durante la AV en 2 pacientes, en uno de los cuales se trataba de un riñón único.

Tres pacientes (11,1%) tenían alteración de la función renal en el momento de la AV y en dos de ellos fue necesaria la nefrectomía derecha por anulación renal. En total,

12 pacientes (44,4%) presentaba cicatrices en el DMSA (7 en el riñón derecho y 5 en el izquierdo). Ningún paciente era continente en el momento de la intervención.

En el mismo acto quirúrgico que la AV se realizaron los siguientes procedimientos: cierre de la vesicostomía (n=3), realización de un estoma cateterizable continente (n=4) y nefrectomía por anulación renal (n=2), uno de los cuales es el paciente ampliado con uréter.

Complicaciones de la AV

Durante el periodo postoperatorio inmediato dos pacientes presentaron un cuadro de obstrucción intestinal que se resolvió con tratamiento conservador en ambos casos. En el seguimiento a largo plazo 5 pacientes desarrollaron litiasis vesicales que precisaron tratamiento quirúrgico: un paciente sólo tenía antecedentes de inyección en cuello, otro tenía una AV y Mitrofanoff, otro paciente tenía Mitrofanoff y EA, un paciente tenía antecedente de reimplante vésico-ureteral y cierre de fístula recto-vesical (el paciente del VACTERL) y otro paciente no tenía cirugía previa.

Colocación de esfínter artificial

El 23,3% (n=24) de los pacientes precisó la colocación de un EA con una edad media de $13,23 \pm 2,2$ años. Los pacientes mostraban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana:

- Tipo C (esfínter no competente y detrusor hipoactivo): 14 (58,3%)
- Tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo): 10 (41,6%)

En 12 pacientes (50%) el EA se colocó en la misma intervención que la AV y en 3 (12,5%) se colocó únicamente el EA y fue necesaria la AV años después. En 9 pacientes (37,5%) tan sólo se implantó el EA sin necesidad de AV durante su evolución.

El 29,1% (n=7) mostraba alteraciones ecográficas: ectasia piélica derecha (n=2), UHN izquierda (n=1), hipertrofia del detrusor (n=1), UHN derecha (n=2) y agenesia renal derecha (n=1).

En el momento de la colocación del EA 4 pacientes (16,6%) presentaban RVU (derecho en 3 e izquierdo en 1).

Ningún paciente tenía alteración de la función renal y 7 (29,1%) presentaba cicatrices en el DMSA (5 en RD y 2 en RI).

En un paciente se prefirió la colocación de un constrictor uretral, en 22 pacientes el EA se activó pasadas las 6 semanas del implante y en 1 no fue necesario activarlo para conseguir la continencia.

Complicaciones del EA

Un paciente, en el que el EA se colocó a la vez que la AV, tuvo que ser intervenido un mes después para retirada del esfínter debido a una infección local por E. coli. En 3 pacientes se perforó el balón y tuvieron que ser reintervenidos para sustituirlo.

Otras intervenciones

Tratamiento endoscópico del RVU

Las inyecciones en meatos ureterales se emplearon para el tratamiento del RVU en pacientes con vejigas de buena acomodación y sin CNI, en las que el RVU no había desaparecido pese al tratamiento conservador.

Nueve pacientes (8,7%) recibieron tratamiento endoscópico del RVU, 2 de los cuales también fueron inyectados en cuello vesical para el tratamiento de la continencia. La edad media a la que se realizaron estas inyecciones fue de $11,2 \pm 3,3$ años.

En uno de los pacientes en los que se hizo el tratamiento endoscópico del reflujo, fue necesaria la realización de una AV y colocación de EA 7 años después, pese a la resolución del reflujo, por incompetencia esfinteriana. En otro, la inyección del meato izquierdo se realizó un año después de la AV y colocación de EA, debido a la persistencia del RVU izquierdo, consiguiendo así su resolución. En un paciente con agenesia renal derecha se inyectó el meato izquierdo en el mismo acto quirúrgico que

la colocación del EA. Un año después se le realizó una AV y Cohen izquierdo debido al empeoramiento de la función vesical tras la colocación del EA. En ningún otro paciente tratado endoscópicamente fue necesario un procedimiento quirúrgico adicional para la resolución del RVU, por lo que dicho tratamiento fue resolutivo en el 88,8% de los pacientes (n=8), sin hallar diferencias significativas entre los 3 grupos.

Inyección endoscópica cervical

Las inyecciones en cuello se realizaron únicamente en pacientes con vejigas de buena acomodación y fugas leves.

Nueve pacientes (8,7%) precisaron la inyección endoscópica de material de relleno en cuello vesical para mejorar la continencia, 2 de los cuales también recibieron tratamiento endoscópico del RVU. La edad media a la que se realizaron estas inyecciones fue de $9,5 \pm 2,6$ años.

Este procedimiento fue insuficiente en uno de los pacientes, en el que se colocó posteriormente un EA y años después se realizó una AV. En otro paciente se había realizado una AV antes de la inyección en cuello. En el resto de pacientes no se realizó ningún otro procedimiento para el tratamiento de la incontinencia. La eficacia de dicho procedimiento fue del 88,8% (n=8) sin hallar diferencias entre los 3 grupos.

Vesicostomía

Realizamos vesicostomías en 4 pacientes con vejigas de baja acomodación, RVU de alto grado y antecedente de PNA pese al tratamiento conservador. La edad media a la que se realizaron las vesicostomías fue de $2,5 \pm 0,7$ años. Tres de ellos tenían disfunción vésico-esfinteriana tipo B, con historia de PNA de repetición y RVU de alto grado pese al tratamiento conservador e incumplimiento del CI en uno de ellos. Uno de ellos continúa con la vesicostomía al final del seguimiento por motivos socio-familiares y en 2 pacientes se hizo la AV en el mismo acto quirúrgico que el cierre del estoma. El cuarto paciente presentaba una disfunción tipo D con RVU refractario al tratamiento conservador y PNA de repetición cuyo tratamiento definitivo fue la AV y colocación de EA en la misma intervención que el cierre del estoma.

Derivación urinaria continente

Siete pacientes (6,8%) precisaron la realización de un estoma continente cateterizable, 3 mediante procedimiento de Mitrofanoff y 4 Monti. Dicho procedimiento se realizó a una edad media de $11,5 \pm 3,9$ años. De ellos, 4 estaban en silla de ruedas, 2 tenían una falsa vía uretral y 1 tenía imposibilidad para el sondaje uretral.

1.6. Infecciones durante el seguimiento

Durante el seguimiento, 67 pacientes (65%) no tuvieron ningún episodio infeccioso, 13 (12,6%) tuvieron un episodio de PNA aislada y 23 (22,3%) tuvieron más de un episodio. Entre los pacientes con un único episodio, 3 eran niños (23,1%) y 10 niñas (76,9%) y entre los pacientes con múltiples episodios infecciosos, 7 eran niños (30,4%) y 16 niñas (69,6%), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$).

La edad media a la que ocurrieron los episodios de PNA fue de $4,5 \pm 2,8$ años en las niñas y de $5,2 \pm 3,9$ años en los niños ($p>0,05$) sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edad de inicio del tratamiento conservador. Entre los 67 pacientes (65%) que no tuvieron ningún episodio infeccioso, 54 (80,6%) no tenía RVU y 13 pacientes (19,4%) sí tuvieron RVU durante el seguimiento. Entre los 36 (34,9%) que tuvieron uno o más episodios de PNA, 15 pacientes (41,6%) no presentaron RVU durante su evolución, frente a los 21 (58,3%) que sí lo tenían, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$).

En total se hicieron 3 nefrectomías derechas por anulación renal secundaria a PNA de repetición.

1.7. Última revisión en consulta

La edad media al final del seguimiento es de $15,2 \pm 4,4$ años. En la última revisión, el 31% ($n=32$) presentaba cicatrices en el DMSA: 20 (19,4%) en el RI, 11 (10,7%) en el RD

y un paciente en ambos riñones, en 14 de los cuales (13,5%) aparecieron de novo a lo largo del seguimiento.

En 4 (3,9%) pacientes la función renal medida mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina (fórmula de Schwartz) estaba por debajo de la normalidad, 3 de los cuales ya tenían afectación al inicio del seguimiento. El paciente con insuficiencia renal de novo ya mostraba atrofia renal en la primera consulta secundaria a PNA de repetición por RVU no tratado.

En la última ecografía 2 pacientes mostraban atrofia del RD (1 de aparición a lo largo del seguimiento) y 3 del RI (2 de aparición a lo largo del seguimiento), 4 pacientes tenían riñón único (3 por nefrectomía del riñón anulado y uno por agenesia renal derecha) y ningún paciente tenía dilatación del TUS.

Exceptuando los 36 pacientes (34,9%) en los que se realizó una AV y/o EA, los otros 67 (65%) mostraban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana:

- Tipo A (esfínter competente y detrusor hipoactivo): 28 (41,7%)
- Tipo B (esfínter competente y detrusor hiperactivo): 15 (22,3%)
- Tipo C (esfínter no competente y detrusor hipoactivo): 12 (17,9%)
- Tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo): 12 (17,9%)

Todos los pacientes con AV y/o EA e inyección cervical en los 3 grupos están continentes y ninguno muestra dilatación ecográfica del TUS ni RVU. En ninguno de estos pacientes aparecieron nuevas cicatrices en el DMSA ni afectación de la función renal de novo.

Excluyendo los pacientes con AV y/o EA e inyección cervical, 36 pacientes (61%) no eran continentes (todos en edad de continencia), de los cuales 20 (33,8%) no quieren someterse a tratamiento quirúrgico para mejorar la continencia. El paciente en el que tuvo que retirarse el EA colocado durante la AV está continente al final del seguimiento.

2. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO POR GRUPOS

A continuación se describen y analizan los grupos de pacientes establecidos según la edad de inicio del tratamiento conservador, en los distintos momentos a lo largo del seguimiento. Los grupos quedaron definidos de la siguiente forma:

Grupo 1: inicio del tratamiento antes del año de vida (<12 meses)

Grupo 2: inicio entre el primer y el quinto año (12-60 meses)

Grupo 3: inicio después del quinto año de vida (>60 meses)

2.1. Sexo, edad y etiología

La diferencia en la edad al inicio de seguimiento entre los 3 grupos es estadísticamente significativa ($p=0,00$), en cambio la distribución por sexos es similar en todos los grupos (Tabla 2). En la distribución de los datos referidos a la edad de los pacientes en cada grupo se aprecia mucha dispersión respecto a la media, lo cual refleja la variabilidad de los mismos.

Media Mediana	Edad media al inicio (meses) P=0,00	Edad media al final (años)	Sexo		Total
			Niñas	Niños	
Grupo 1	2,7±5,4 0,49 (0-24,3)	12,7±4,7 12,08 (5,8-21,3)	12	13	25 (24,2%)
Grupo 2	13,2±15,6 10,8 (0-52,3)	16,5±3,9 16,07(9,9-23,4)	24	12	36 (34,9%)
Grupo 3	54,8±48,4 49,5 (0-159,5)	15,5±4,2 15,7 (7,1-22,1)	16	26	42 (40,7%)
Total	27,6±39,5 6,4 (0-159,5)	15,2±4,4 15,3 (5,8-23,4)	52	51	103

TABLA 2. Sexo y edad al inicio y al final del seguimiento en los 3 grupos.

En cuanto a la distribución de las diferentes etiologías de VN no hay diferencias entre los 3 grupos siendo el MM el más frecuente en todos ellos (Tabla 3).

Etiología	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
MM	23 (92%)	27 (75%)	34 (80,9%)	84 (81,6%)
Lipoma medular	0	5 (13,8%)	3 (7%)	8 (7,8%)
Agenesia sacra	1 (4%)	1 (2,7%)	2 (4,7%)	4 (3,9%)
Sd RC	0	3 (8,3%)	1 (2,3%)	4 (3,9%)
Teratoma sc	1 (4%)	0	0	1 (0,9%)
Trauma obstétrico	0	0	1 (2,3%)	1 (0,9%)
Tumor se	0	0	1 (2,3%)	1 (0,9%)

TABLA 3. Etiología de la VN. Sd RC: síndrome de regresión caudal; Teratoma sc: teratoma sacrocoxígeo; Tumor se: tumor del seno endodérmico.

2.2. Primera visita a consulta

En base a los hallazgos del primer estudio urodinámico, los pacientes presentaban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana, según la clasificación definida previamente:

- Tipo A: esfínter competente y detrusor hipoactivo
- Tipo B: esfínter competente y detrusor hiperactivo
- Tipo C: esfínter no competente y detrusor hipoactivo
- Tipo D: esfínter no competente y detrusor hiperactivo

En la tabla 4 se observa que, pese a que la diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,21$), en el grupo 1 el tipo de disfunción predominante es el B, mientras en los grupos 2 y 3 es el tipo D.

Disfunción vésico-esfinteriana	Grupo 1 (n=25)	Grupo 2 (n=36)	Grupo 3 (n=42)	Total (n=103)
Tipo A	6 (24%)	2 (5,5%)	3 (7,1%)	11 (10,6%)
Tipo B	10 (40%)	13 (36,1%)	14 (33,3%)	37 (35,9%)
Tipo C	2 (8%)	2 (5,5%)	4 (9,5%)	8 (7,7%)
Tipo D	7 (28%)	19 (52,7%)	21 (50%)	47 (45,6%)

TABLA 4. Distribución de los diferentes tipos de disfunción vésico-esfinteriana en los 3 grupos al inicio del seguimiento ($p=0,21$).

Si los pacientes se agrupan en aquellos que iniciaron el tratamiento antes y después del año de vida, la diferencia en la distribución de los diferentes tipos de disfunción sí es significativa, siendo el tipo B predominante en los de inicio de tratamiento precoz y el tipo D en los de inicio de tratamiento después del año ($p=0,048$) (Tabla 5).

Disfunción vésico-esfinteriana	Menores de 12 meses	Mayores de 12 meses	Total (n=103)
Tipo A	6 (24%)	5 (6,4%)	11 (10,6%)
Tipo B	10 (40%)	27 (34,6%)	37 (35,9%)
Tipo C	2 (8%)	6 (7,6%)	8 (7,7%)
Tipo D	7 (28%)	40 (51,2%)	47 (45,6%)

TABLA 5. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio del seguimiento agrupando los pacientes en inicio del tratamiento antes o después del año de vida ($p=0,048$).

Los resultados de la primera ecografía realizada al inicio del seguimiento se resumen en la tabla 6. Un total de 41 pacientes (39,8%) presentaban alteraciones ecográficas: 9 pacientes (36%) en el grupo 1, 19 (52,7%) en el grupo 2 y 13 (30,9%) en el grupo 3. En esta tabla se observa que el grupo 2 es el que presenta mayor número de alteraciones ecográficas.

En aquellos pacientes con dilatación del TUS se realizó CUMS, cuyos hallazgos se resumen en la tabla 7. No hay diferencias significativas entre los 3 grupos ($p=0,154$), aunque el grupo 2 es el que con más frecuencia presenta RVU al inicio del seguimiento.

Ecografía inicial	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
UHN unil	1	5	3	9
UHN bil	6	4	2	12
Ectasia piélica unilateral	2	7	2	11
Ectasia bilateral	0	2	2	4
Atrofia renal	0	3	2	5
HT detrusor	0	0	1	1
Nefrocalcinosis	0	2	0	2
Riñón herradura	0	1	0	1
Sist dúplex	0	1	0	1
Agenesia renal	0	0	1	1

TABLA 6. Alteraciones ecográficas al inicio del seguimiento.

CUMS inicial	RVU derecho	RVU izquierdo	RVU bilateral	Total
Grupo 1	2	1	5	8 (32%)
Grupo 2	5	7	4	16 (44,4%)
Grupo 3	2	4	4	10 (23,8 %)
Total	9	12	13	34 (33%)

TABLA 7. CUMS al inicio del seguimiento ($p=0,154$).

El porcentaje de pacientes con afectación de la función renal y presencia de cicatrices en el DMSA al inicio del seguimiento se refleja en la tabla 8. El mayor porcentaje de pacientes con cicatrices en el DMSA se encuentra en el grupo 2, que es también el que presenta más RVU. Aunque el número de pacientes con afectación de la función renal o cicatrices no es suficiente para establecer una significación estadística, sí es de destacar que en el grupo 2 había 2 pacientes con atrofia renal derecha y uno izquierda y en el grupo 3, había 2 pacientes con atrofia renal derecha desde el inicio del seguimiento. Los 3 pacientes con insuficiencia renal tenían historia previa de PNA múltiples, fueron remitidos desde otras comunidades y vistos por primera vez en consulta a edades avanzadas.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Alteración de la función renal	0	2 (5,5%)	1 (2,3%)	3 (2,9%)
Cicatrices en DMSA	5 (20%)	8 (22,2%)	5 (11,9%)	18 (17,4%)

TABLA 8. Función renal al inicio del seguimiento ($p>0,05$).

A continuación se muestra la continencia al inicio teniendo en cuenta la continencia esperada por edad en cada grupo (tabla 9).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Continencia real	0	2 (5,5%)	3 (7,1%)	5 (4,8%)
Continencia esperada	0	5 (13,8%)	24 (57%)	29 (28,1%)

TABLA 9. Continencia al inicio del seguimiento. Diferencia al inicio del seguimiento, entre la continencia real y la esperada en cada grupo. Ningún paciente del grupo 1 estaba en edad de ser continente al inicio del seguimiento.

El tratamiento conservador se inició exclusivamente con anticolinérgicos, únicamente con CI o con ambos tratamientos según las características del paciente (Tabla 10). Es significativo ($p=0,001$) el elevado porcentaje de pacientes del grupo 3 que inició tratamiento con anticolinérgicos y CI respecto a los otros grupos.

Inicio tratamiento conservador	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
CI	11 (44%)	11 (30,5%)	4 (9,5%)	26 (25,2%)
Anticolinérgico	1 (4%)	5 (13,8%)	7 (16,6%)	13 (12,6%)
Ambos	13 (52%)	20 (55,5%)	31 (73,8%)	64 (62,1%)

TABLA 10. Inicio del tratamiento conservador ($p=0,001$).

2.3. Inicio del CI

El porcentaje de pacientes que precisó CI en cada grupo así como la edad media al inicio quedan resumidos en la tabla II. Cabe destacar que el 100% de los pacientes del grupo 2 precisó CI. La diferencia en la edad al inicio del CI en los 3 grupos es estadísticamente significativa ($p=0,000$).

En el grupo 1, 2 de los 3 pacientes que no precisaron CI iniciaron medición de residuo por sondaje vesical tras enseñar a los padres la técnica del CI y fue suspendido tras comprobar la ausencia del mismo. No fue necesario volver a introducir el CI en estos pacientes ni en el otro paciente con esfínter incompetente y fuga continua sin residuo. No obstante, los 3 precisaron tratamiento farmacológico por baja acomodación vesical. Ninguno de ellos presentó dilatación del TUS ni ITU.

Igualmente, en el grupo 3, los 3 pacientes que no necesitaron CI presentaban esfínter incompetente y ausencia de residuo postmiccional, precisando tratamiento farmacológico por baja acomodación vesical. Ninguno de ellos tenía dilatación del TUS ni ITU.

Ningún paciente incumplió el CI en el grupo 1, siendo esto más frecuente en el grupo 2 (Tabla II).

CI	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
N (%)	22 (88%)	36 (100%)	39 (92,9%)	97(94,2%)
Edad media inicio	3,7 \pm 3,9 meses	3,1 \pm 1,7 años	8,5 \pm 3,1 años	4,6 \pm 4 años
Complicaciones	1	2	2	5
Incumplimiento	0	4	1	5

TABLA II. Edad de inicio, complicaciones y cumplimiento por grupos. No hay diferencias significativas en el número de pacientes que precisó CI en cada grupo ni en la incidencia de complicaciones ni incumplimiento. Sin embargo, sí es estadísticamente significativa la diferencia en la edad de inicio del CI entre los 3 grupos ($p=0,000$).

Las complicaciones con el CI se debieron a estenosis uretral (n=1, grupo 1), dificultad para el sondaje por movilidad reducida (n=2, grupo 2) y presencia de falsa vía (n=2, grupo 3). En el paciente con estenosis uretral ésta se resolvió mediante resección endoscópica de la zona estrecha y refuerzo posterior del aprendizaje de la técnica de autosondaje. En 3 pacientes se realizó un procedimiento de Mitrofanoff asociado a la colocación de un EA en uno de ellos y en un paciente realizamos un procedimiento de Monti y AV. En todos ellos el estoma fue continente y en ninguno se produjo el prolapso ni estenosis del mismo.

Los pacientes en CI mostraban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana al inicio del mismo (Tabla 12). La distribución de los tipos de disfunción entre los 3 grupos al inicio del CI no presenta diferencias estadísticamente significativas, aunque sigue siendo más frecuente el tipo B en el grupo 1 y el tipo D en los grupos 2 y 3 ($p=0,15$).

Disfunción v-e	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Tipo A	4 (18,2%)	3 (8,3%)	3 (7,6%)	10 (10,3%)
Tipo B	9 (40,9%)	12 (33,3%)	14 (35,8%)	35 (36%)
Tipo C	1 (4,5%)	2 (5,65)	4 (10,2%)	7 (7,2%)
Tipo D	8 (36,4%)	19 (52,8%)	18 (46,1%)	45 (46,3%)

TABLA 12. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio del CI ($p=0,15$).

No hubo cambios relevantes en las alteraciones ecográficas respecto al inicio del seguimiento y al igual que ocurrió entonces, éstas son más frecuentes en el grupo 2 (Tabla 6). La incidencia de RVU en los 3 grupos se muestra a continuación (Tabla 13). No hay diferencias significativas entre los 3 grupos aunque el grupo 2 es el que con más frecuencia presenta RVU al inicio del CI ($p>0,05$).

CUMS inicial	RVU derecho	RVU izquierdo	RVU bilateral	Total
Grupo 1	2	2	5	9 (40,9%)
Grupo 2	6	7	4	17 (47,2%)
Grupo 3	2	4	4	10 (25,6 %)
Total	10	13	13	36 (37,1%)

TABLA 13. RVU al inicio del CI en los 3 grupos ($p>0,05$).

No hubo diferencias significativas en la tasa de resolución del reflujo con tratamiento conservador entre los 3 grupos ($p>0,05$) con cifras del 66,6% ($n=6$), 47% ($n=8$) y 40% ($n=4$) respectivamente, aunque el éxito conseguido con estas medidas fue mayor en el grupo I.

Con respecto al inicio del seguimiento, no hubo casos nuevos de afectación de la función renal ni aparecieron nuevas cicatrices en el DMSA (Tabla 8).

La continencia en los 3 grupos al inicio del CI fue: 0%, 5,5% ($n=2$) y 7,6% ($n=3$) respecto al 0%, 44,4% y 100% esperadas por edad en cada grupo.

2.4. Inicio tratamiento farmacológico

El porcentaje de pacientes que precisó tratamiento anticolinérgico en cada grupo así como la edad media de inicio quedan resumidos en la tabla 14. La diferencia en la edad de inicio del tratamiento médico en los 3 grupos es estadísticamente significativa ($p=0,000$). Aunque la diferencia en la frecuencia de efectos secundarios no es significativa, sí son más frecuentes en el grupo 2.

Anticolinérgicos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
N (%)	22 (88%)	34 (94,4%)	40 (95,2%)	96(93,2%)
Edad media inicio	22,4±31 meses	3,4±1,6 años	8,1±2,8 años	5±3,6 años
Efectos secundarios	2	6	1	9
Incumplimiento	0	0	1	1

TABLA 14. Edad de inicio, efectos secundarios y cumplimiento. No hay diferencias significativas en el número de pacientes que precisó tratamiento anticolinérgico en cada grupo ni en la incidencia de efectos secundarios ni incumplimiento. Sin embargo, sí es estadísticamente significativa la diferencia en la edad de inicio del tratamiento farmacológico entre los 3 grupos ($p=0,000$).

Los 7 pacientes que no necesitaron tratamiento farmacológico (3 en el grupo 1, 2 en el grupo 2 y 2 en el grupo 3) presentaban vejigas de buena acomodación, sin CNI, con esfínter no competente y residuo elevado en tratamiento con CI.

La elevada edad media al inicio del tratamiento médico en el grupo 1 se debe a que algunos pacientes están incluidos en este grupo porque el inicio del CI fue en el primer año de vida aunque el tratamiento farmacológico fuera posterior. En este grupo 2 pacientes presentaron efectos secundarios al inicio del tratamiento médico que motivó al cambio de anticolinérgico (Tolterodina, 1 mg, 2 veces/día) en 1 de ellos y a la administración intravesical en otro, con éxito en la disminución de dichos efectos.

En el grupo 2, los efectos secundarios disminuyeron con el cambio de anticolinérgico (Tolterodina, 1 mg, 2 veces/día) en 5 pacientes y la administración intravesical en 1.

En el grupo 3, tan sólo un paciente precisó el cambio de anticolinérgico (Tolterodina, 1 mg, 2 veces/día) por efectos secundarios. Otro paciente de este grupo

incumplió de forma prolongada el tratamiento médico. A lo largo del seguimiento, 7 pacientes de este grupo pasaron a tomar otro anticolinérgico en dosis única diaria, pero este cambio no fue motivado por efectos secundarios, sino por tratarse de una pauta de administración más cómoda en fórmula de liberación retardada (Fesoterodina, 4 mgr/día).

Los pacientes en tratamiento anticolinérgico mostraban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana al inicio del mismo (Tabla 15). Las diferencias en los tipos de disfunción entre los 3 grupos no son estadísticamente significativas, siendo los tipos B y D los más frecuentes en todos los grupos ($p>0,05$).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Tipo A	1 (4,5%)	2 (5,6%)	3 (7,5%)	6 (6,2%%)
Tipo B	12 (54,5%)	13 (36,1%)	14 (35%)	39 (40,6%)
Tipo C	0	0	2 (5%)	2 (2%)
Tipo D	9 (40,9%)	19 (52,8%)	21 (52,5%)	49 (51%)

TABLA 15. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio del tratamiento farmacológico ($p>0,05$).

No hubo diferencias en los hallazgos ecográficos de los 3 grupos entre el inicio del seguimiento (Tabla 6) y el inicio del tratamiento farmacológico, siendo éstas más frecuentes en el grupo 2. El único cambio relevante fue la desaparición de la ectasia piélica unilateral en un paciente del grupo 1 que estaba en CI. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de RVU entre el inicio del CI y el inicio tratamiento médico (Tabla 13), aunque en un paciente con RVU bilateral éste pasó a ser sólo derecho y en otro pasó a ser sólo izquierdo.

No hubo cicatrices nuevas ni afectación de la función renal en ningún grupo desde la primera consulta y el inicio del tratamiento farmacológico (Tabla 8). Por el contrario, las diferencias entre la continencia observada y la esperada van aumentando en los 3 grupos (Tabla 16).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Continencia real	1 (4,5%)	1 (2,9%)	4 (10%)	6 (6,2%)
Continencia esperada	7 (31,8%)	20 (58,5%)	40 (100%)	67 (69,7%)

TABLA 16. Tabla que muestra la diferencia entre la continencia real y la esperada en cada grupo al inicio del tratamiento farmacológico.

2.5. Tratamiento quirúrgico

Ampliación vesical

En la siguiente tabla se detallan el número de AV aisladas realizadas en cada grupo y el número de AV asociadas a la colocación de un EA. Aunque es evidente que en los grupos 2 y 3 la proporción de AV aislada es mayor que en el grupo 1, no se cumplen los valores estándar de significación ($p=0,6$). Tampoco es estadísticamente significativa la diferencia en el número total de AV realizadas, aunque éstas son más frecuentes en los grupos 2 y 3 que en el 1.

Incidencia	Grupo 1 (n=25)	Grupo 2 (n=36)	Grupo 3 (n=42)	Total (n=103)
AV aislada	1 (4%)	6 (16,6%)	5 (11,9%)	12 (11,6%)
AV+EA	3 (12%)	6 (16,6%)	6 (14,2%)	15 (14,5%)
Total	4 (16%)	12 (33,3%)	11 (26,2%)	27 (26,2%)

TABLA 17. Distribución de las AV aisladas o asociadas a EA en los 3 grupos ($p=0,6$). Los porcentajes se expresan respecto al total pacientes en cada grupo de edad.

Como se observa en la tabla 18, la edad a la que se realizaron las AV asociadas a colocación de EA es muy superior en los 3 grupos, a la edad a la que se realizaron las AV aisladas, sin hallar diferencias significativas entre los 3 grupos ($p>0,05$). En el grupo 1 sólo hay 1 paciente con AV aislada; pero en los otros dos grupos, las diferencias entre la edad media a la que se realiza la AV aislada y la edad de la AV asociada a EA, son estadísticamente significativas con $p=0,01$ y $0,02$ respectivamente.

Edad media (años)	Grupo 1	Grupo 2 $p=0,01$	Grupo 3 $p=0,02$	Total
AV aislada	6,6 \pm 0	7,5 \pm 3,3	9,2 \pm 2,5	8,1 \pm 2,9
AV+EA	15,2 \pm 2,3	14,7 \pm 2	13,1 \pm 1,3	14,1 \pm 1,9
Total	13 \pm 4,7	11,1 \pm 4,6	11,3 \pm 2,7	11,5 \pm 3,8

TABLA 18. Edad de la realización de AV aislada y asociada a EA en los 3 grupos
(grupo 2, $p=0,01$; grupo 3, $p=0,02$)

La AV se realizó con sigma, íleon o uréter según las características del paciente y las preferencias del cirujano, como muestra la tabla siguiente:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
sigma	4 (100%)	6 (50%)	5 (45,4%)	15 (55,5%)
íleon	0	6 (50%)	5 (45,4%)	11 (40,7%)
uréter	0	0	1 (9%)	1 (3,7%)

TABLA 19. Segmento empleado en la AV en los 3 grupos

En el momento de la AV los pacientes tenían los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana (Tabla 20). Los dos pacientes con disfunción tipo C, mostraban en el estudio previo a la colocación del EA, una presión de llenado del detrusor superior a 15 cm de H₂O para un volumen del 50% de la CVE, motivo por el cual se realizaron las AV asociadas a la colocación del esfínter. Por tanto se trata de vejigas de capacidad reducida, que pese a no ser hiperactivas, resultan inadecuadas para recibir un EA sin ampliación.

En los 3 grupos el tipo B es el predominante, aunque en los grupos 2 y 3 el tipo D también ocupa un porcentaje importante, no siendo así en el grupo 1 ($p=0,2$).

Disfunción vésico-esfinteriana	Grupo 1 (n=4)	Grupo 2 (n=12)	Grupo 3 (n=11)	Total (n=27)
Tipo A	0	0	0	0
Tipo B	3 (75%)	6 (50%)	6 (54,5%)	15 (55,5%)
Tipo C	1 (25%)	0	1 (9,1%)	2 (7,4%)
Tipo D	0	6 (50%)	4 (36,4%)	10 (37%)

TABLA 20. Disfunción vésico-esfinteriana en el momento de la AV ($p=0,2$).

De los 4 pacientes ampliados del grupo 1, en uno de ellos se colocó un EA en la misma intervención; en 2 pacientes la AV se llevó a cabo 5 años después de la colocación de un EA, por cambios en la vejiga y en el paciente ampliado sin EA, fue necesaria la inyección del cuello 3 años tras la AV para mejorar la continencia.

En el grupo 2, en el mismo acto quirúrgico que la AV se asociaron los siguientes procedimientos: colocación de un EA ($n=6$), cierre de la vesicostomía ($n=3$), realización de un estoma cateterizable continente ($n=2$) y reimplante ureteral bilateral según técnica de Cohen ($n=1$).

En el grupo 3, en el mismo acto quirúrgico que la AV se asociaron los siguientes procedimientos: colocación de un EA (n=5), realización de un estoma cateterizable (n=2), reimplante ureteral según técnica de Cohen (n=1) y nefrectomía del riñón anulado en el paciente ampliado con uréter y en otro paciente con anulación renal. En 1 paciente la AV se llevó a cabo años después de la colocación del EA por cambios en la vejiga.

La incidencia de alteraciones ecográficas y de RVU en el momento de la ampliación se resumen en la tabla 21. El grupo 2 presenta RVU en un porcentaje significativamente mayor que los grupos 1 y 3 en el momento de la AV ($p=0,025$) y las alteraciones ecográficas también son más frecuentes en este grupo.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
RVU	0	8 (66,7%)	4 (36,4%)	12 (44,4%)
Alteración ecográfica	0	8 (66,7%)	5 (45,4%)	13 (48,1%)

TABLA 21. Incidencia de RVU ($p=0,02$) y alteraciones ecográficas en el momento de la AV.

Aunque el número de pacientes con afectación de la función renal o cicatrices en el DMSA (Tabla 22) no es suficiente para establecer una significación estadística, en el momento de la AV ningún paciente del grupo 1 presentaba alteración de la función renal, no siendo así en los otros grupos. El porcentaje de cicatrices en el DMSA sigue siendo mayor en el grupo 2. Ningún paciente era continente en el momento de la AV.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Alteración de la función renal	0	1 (8,3%)	2 (18,1%)	3 (11,1%)
Cicatrices en DMSA	1 (25%)	8 (66,6%)	3 (27,2%)	12 (44,4%)

TABLA 22. Función renal en el momento de la AV.

Complicaciones de la AV

Durante el postoperatorio inmediato sólo un paciente del grupo 1 y otro del 2 presentaron un cuadro de obstrucción intestinal que se resolvió con tratamiento conservador.

En el seguimiento a largo plazo un paciente del grupo 2 con AV y Mitrofanoff desarrolló una litiasis vesical que precisó tratamiento quirúrgico.

Colocación de esfínter artificial

A continuación se detallan el número de EA colocados en cada grupo, de forma aislada o asociado a la AV, en la misma intervención o separados en el tiempo, así como la edad media a la que se colocaron el total de EA en cada grupo (tabla 23). En ningún paciente del grupo 2 pudo colocarse el EA sin realizar la AV en la misma intervención. Sin embargo en el grupo 3, hasta el 57,1% de los pacientes se sometió a la colocación de un EA sin AV.

No hay diferencias significativas en cuanto a la edad de colocación del EA en los 3 grupos ($p=0,2$).

	Grupo 1 (n=25)	Grupo 2 (n=36)	Grupo 3 (n=42)	Total (n=103)
EA aislado	1 (25%)	0	8 (57,1%)	9 (37,5%)
EA+AV a la vez	1 (25%)	6 (100%)	5 (35,7%)	12 (50%)
EA+AV posterior	2 (50%)	0	1 (7,1%)	3 (12,5%)
Total EA	4 (16%)	6 (16,7%)	14 (33,3%)	24 (23,3%)
Edad (años)	12,9±4	14,7±2	12,6±1,4	13,2±2,2

TABLA 23. Distribución de los EA, asociados o no a AV. Edad a la que se colocaron en los tres grupos ($p=0,2$). Los porcentajes se expresan respecto al total de EA en cada grupo de edad, a excepción del porcentaje total.

El gráfico 1 muestra la tendencia lineal a ir creciendo el número de pacientes que precisan un EA según va aumentando el grupo de edad, aunque no se cumplen los valores estandarizados de significación ($p=0,07$).

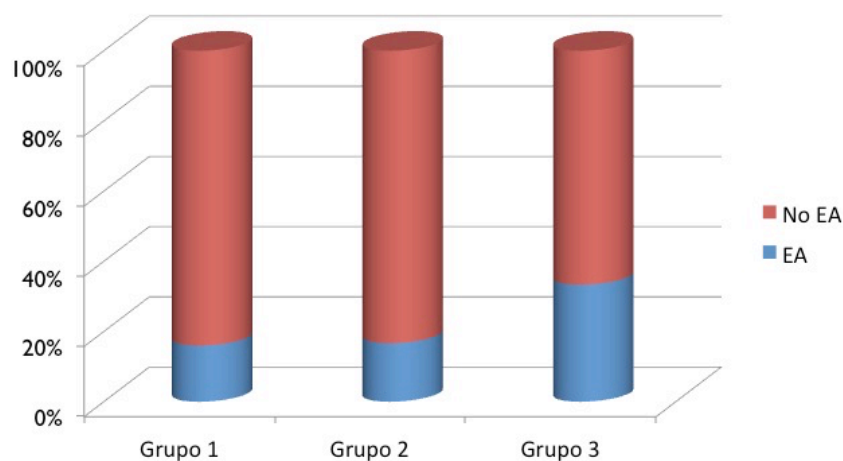


GRÁFICO 1. La necesidad de EA va creciendo al aumentar el grupo de edad.

En el momento de la colocación del EA los pacientes presentaban los siguientes tipos de disfunción vésico-esfinteriana recogidos en la tabla 24. El porcentaje de pacientes con disfunción tipo D es significativamente mayor en los grupos 2 y 3 ($p=0,015$).

Disfunción vésico-esfinteriana	Grupo 1 (n=4)	Grupo 2 (n=6)	Grupo 3 (n=14)	Total (n=24)
Tipo C	4 (100%)	0	10 (71,4%)	14 (58,3%)
Tipo D	0	6 (100%)	4 (28,5%)	10 (41,6%)

TABLA 24. Disfunción vésico-esfinteriana en el momento de la colocación del EA ($p=0,015$).

Aunque el número de pacientes con RVU, alteraciones ecográficas o cicatrices en el DMSA no es suficiente para establecer una significación estadística (Tabla 25), en el momento de la colocación del EA ningún paciente del grupo 1 presentaba RVU ni alteraciones ecográficas, no siendo así en los otros grupos. El porcentaje de pacientes con RVU, alteraciones ecográficas y cicatrices en el DMSA sigue siendo mayor en el grupo 2.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
RVU	0	3 (50%)	1 (7,1%)	4 (16,6%)
Alteración ecográfica	0	3 (50%)	4 (28,6%)	7 (29,1%)
Cicatrices en DMSA	1 (25%)	4 (66%)	2 (14,3%)	7 (29,1%)

TABLA 25. RVU, alteraciones ecográficas y cicatrices en el momento de la colocación del EA.

Ningún paciente tenía afectación de la función renal y ninguno era continente en el momento de la intervención.

Fue necesaria la activación de todos los EA salvo en un paciente del grupo 3 que adquirió la continencia tras la colocación del EA sin activar. Al final del seguimiento 14 (58,3%) pacientes precisan CI, 6 (25%) CI y anticolinérgico, 3 (12,5%) sólo anticolinérgicos y uno (4,1%) no tiene tratamiento alguno.

Complicaciones del EA

En el grupo 1, un esfínter fue retirado un mes tras su colocación por infección local por E.coli y 3 pacientes tuvieron que ser reintervenidos para sustitución del balón por rotura traumática del mismo.

Otras intervenciones

Si consideramos todas las intervenciones quirúrgicas realizadas, el número de pacientes intervenidos en cada grupo muestra la siguiente distribución (Gráfico 2). Se trata de 77 procedimientos quirúrgicos realizados en 36 pacientes (35%). De ellos, 5 (13,9%) pacientes iniciaron el tratamiento conservador en el primer año de vida, 12 (33,3%) entre el primer y el quinto año y 19 pacientes (52,8%) por encima de los 5 años. Pese a que la diferencia en el número de pacientes intervenidos en cada uno de los grupos no es estadísticamente significativa ($p=0,09$), sí hay una tendencia lineal a ir creciendo el porcentaje de casos que necesitan cirugía al ir aumentando el grupo de edad ($p=0,036$; test Chi cuadrado linear-by-linear association).

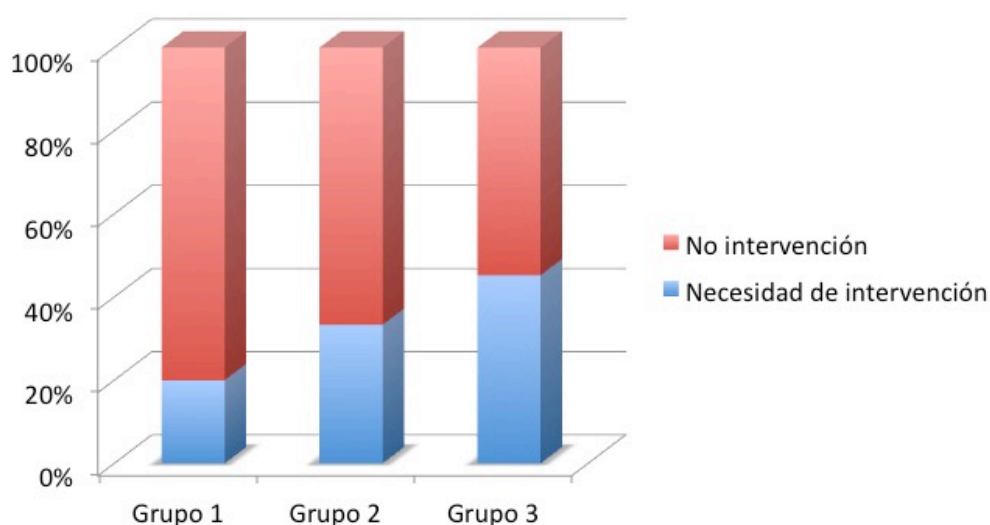


GRÁFICO 2. Distribución del total de pacientes intervenidos por grupos.

La siguiente tabla muestra el número de cada una de las intervenciones quirúrgicas realizadas en cada grupo. No hay diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de ninguno de los procedimientos entre los 3 grupos, aunque la AV se hizo con más frecuencia en el grupo 2 y la colocación del EA en el grupo 3 (Tabla 26).

Tto quirúrgico	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
AV	4 (16%)	12 (33,3%)	11 (26,2%)	27 (26,2%)
EA	4 (16%)	6 (16,7%)	14 (33,3%)	24 (23,3%)
Inyección cuello	2 (8%)	2 (5,5%)	2 (4,8%)	6 (5,8%)
Inyección meatos	2 (8%)	4 (11,1%)	1 (2,4%)	7 (6,8%)
Inyección ambos	1 (4%)	1 (2,7%)	0	2 (1,9%)
Mitrofanoff	0	4 (11,1%)	3 (7,1%)	7 (6,8%)
Vesicostomía	1 (4%)	3 (8,3%)	0	4 (3,9%)

TABLA 26. Procedimientos quirúrgicos realizados en cada grupo ($p>0,05$).

No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto a la eficacia de las inyecciones para el tratamiento del reflujo y la incontinencia.

En el grupo 1 se realizó una vesicostomía en un paciente de 2 años con disfunción vésico-esfinteriana tipo B y RVU bilateral severo refractario al tratamiento médico que actualmente continúa con el estoma por razones socio-familiares.

En el grupo 2 las vesicostomías se realizaron en 3 (8,3%) pacientes con disfunción vésico-esfinteriana tipo B (n=2) y tipo D (n=1), a una edad media de $2,5 \pm 0,9$ años. Los 2 pacientes con disfunción tipo B precisaron AV posterior para adquirir la continencia y el paciente con disfunción tipo D precisó AV y EA.

2.6. Infecciones durante el seguimiento

La frecuencia de episodios infecciosos únicos o múltiples en los 3 grupos sigue la siguiente distribución (Tabla 27, Gráfico 3). Pese a que la diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,05$), el grupo 2 sí presenta un mayor porcentaje de infecciones únicas y múltiples, que los grupos 1 y 3.

PNA	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Ninguna	18 (72%)	17 (47,2%)	32 (76,2%)	67 (65%)
Única	4 (16%)	6 (16,7%)	3 (7,1%)	13 (12,6%)
Múltiples	3 (12%)	13 (36,1%)	7 (16,7%)	23 (22,3%)
Total	25	36	42	103

TABLA 27. Distribución de los episodios de PNA en los 3 grupos ($p=0,05$).

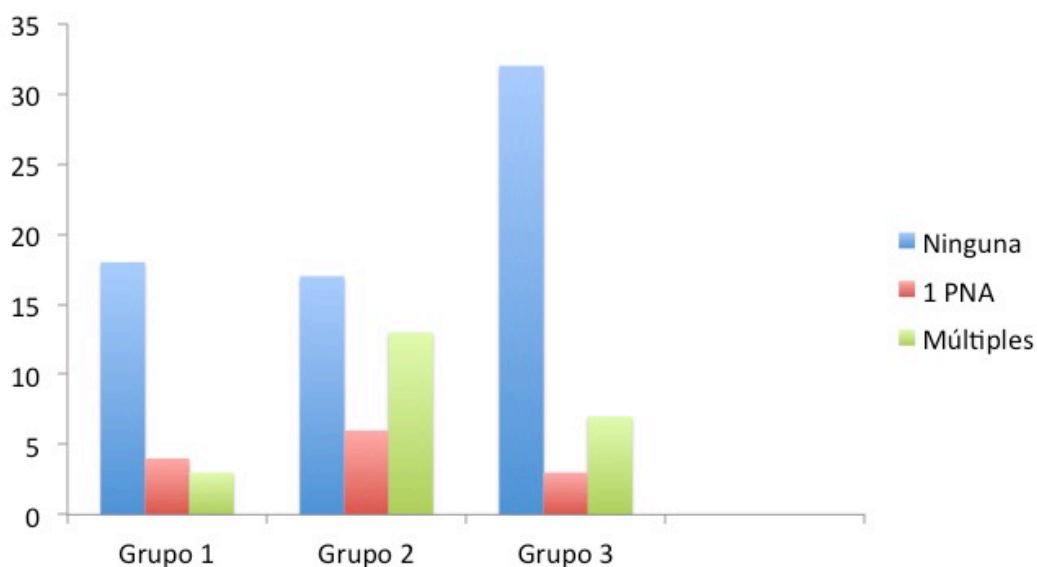


GRÁFICO 3. Distribución de los episodios infecciosos por grupos ($p=0,05$).

Al analizar el número de pacientes con múltiples infecciones en cada grupo hallamos que en el grupo de edad entre 12 y 60 meses aumenta de forma significativa ($p=0,04$) el riesgo de infecciones múltiples ($OR=4,14$), frente al grupo menor de 12 meses. No se encuentra un aumento significativo ($p=0,60$) del riesgo de infecciones múltiples entre el grupo mayor de 60 meses y el menor de 12 meses (Gráfico 4).

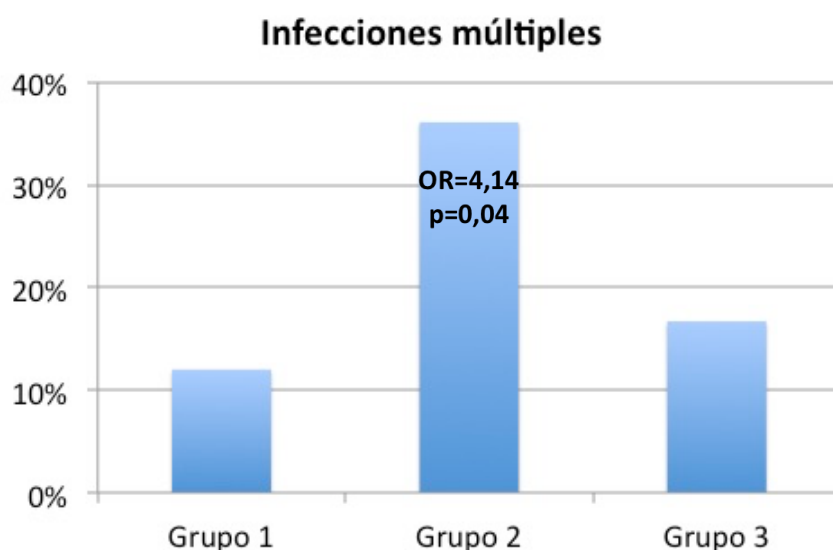


GRÁFICO 4. Distribución del número de pacientes con infecciones múltiples en cada grupo.

En los 3 grupos las infecciones únicas o múltiples fueron más frecuentes en las niñas, al igual que en el total de la serie, pero dado el escaso número de pacientes en cada subgrupo no se obtiene significación estadística.

La incidencia de RVU entre los pacientes con uno o varios episodios de PNA muestra diferencias estadísticamente significativas en los grupos 1 y 3 y en el total ($p=0,015$ y $0,000$, $p=0,000$ respectivamente), de forma que en los pacientes sin historia de PNA es más frecuente la ausencia de RVU y en el grupo de pacientes con uno o más episodios de PNA es más habitual la presencia de RVU (Tabla 28).

En un paciente del grupo 2 y en 2 del grupo 3 se hizo la nefrectomía derecha por anulación renal presente desde el inicio del seguimiento.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
	No RVU	RVU	No RVU	RVU	No RVU	RVU	No RVU	RVU
No PNA	13 (72,2%)	4 (27,7%)	12 (70,5%)	5 (29,4%)	29 (90,6%)	3 (9,3%)	54(80,6%)	13 (19,4%)
PNA	4 (57,1%)	3 (42,8%)	8 (42,1%)	11 (57,8%)	3 (30%)	7 (70%)	15(41,6%)	21 (58,3%)
p	$p=0,01$		$p>0,05$		$p=0,00$		$p=0,00$	

TABLA 28. Distribución de la incidencia de RVU en los pacientes con uno o más episodios de PNA y en los pacientes sin PNA en los 3 grupos y en el total.

2.7. Última revisión en consulta

El escaso número de pacientes con afectación de la función renal no permite establecer diferencias estadísticas, pero sí confirma que en el grupo de inicio de tratamiento precoz, ninguno tenía insuficiencia renal al final del seguimiento (Tabla 29).

De los 4 pacientes con afectación de la función renal tan sólo en un paciente del grupo 3 ésta apareció a lo largo del seguimiento, aunque el paciente ya mostraba atrofia renal en la primera consulta secundaria a PNA de repetición por RVU no tratado. En los otros 3 casos la afectación de la función renal ya estaba presente desde el principio (Tabla 8).

La diferencia en la presencia de cicatrices al final del seguimiento entre los 3 grupos es estadísticamente significativa ($p=0,01$) siendo mayor en el grupo 2 que en los grupos 1 y 3 (Tabla 29).

Última consulta	Grupo 1 (n=25)	Grupo 2 (n=36)	Grupo 3 (n=42)	Total (n=103)
Insuficiencia renal	0	2 (5,5%)	2 (4,7%)	4 (3,9%)
Nuevas cicatrices DMSA	1 (4%)	10 (27,7%)	3 (7,1%)	14 (13,5%)
Total cicatrices DMSA ($p=0,01$)	6 (24%)	18 (50%)	8 (19,5%)	32 (31%)

TABLA 29. Insuficiencia renal y presencia de cicatrices renales en la última revisión ($p=0,01$).

La presencia o no de cicatrices en el DMSA en los 3 grupos sigue la siguiente distribución (Gráfico 5).

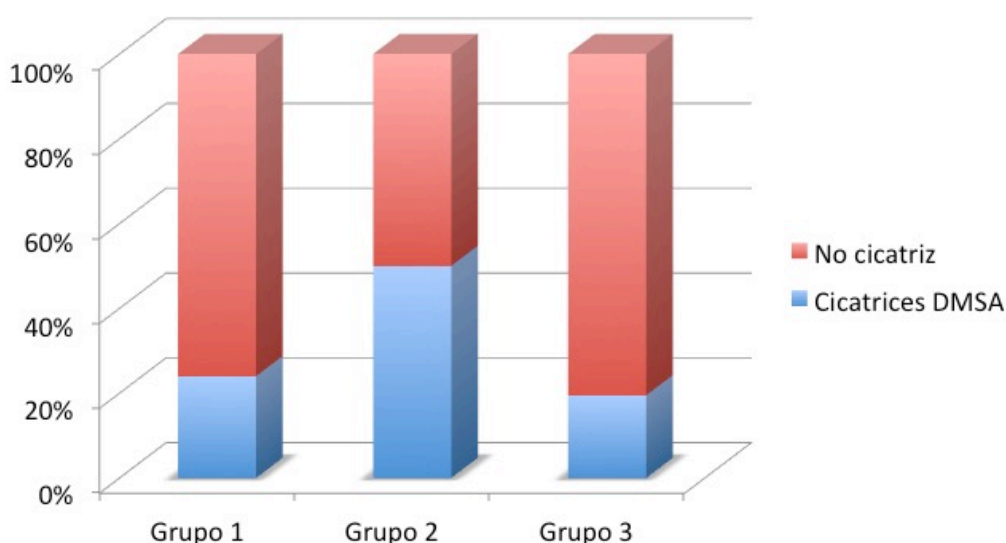


GRÁFICO 5. Distribución de la presencia de cicatrices renales (DMSA) en los 3 grupos.

Ningún paciente del grupo 1 mostraba alteraciones ecográficas. En el grupo 2, 2 pacientes tenían atrofia del RD (1 de aparición a lo largo del seguimiento) y 3 del RI (2 de aparición a lo largo del seguimiento) y 1 paciente presentaba RI único secundario a nefrectomía derecha.

En el grupo 3, ecográficamente 3 pacientes tenían riñón único izquierdo; en un paciente esto era debido a agenesia renal derecha y en los 2 pacientes con insuficiencia renal era secundario a la nefrectomía del riñón atrófico presente desde el inicio. Ningún paciente tenía dilatación del TUS.

Excluyendo los pacientes en los que se realizó un AV y/o colocación de EA, la distribución de los diferentes tipos de disfunción vésico-esfinteriana al final del seguimiento en los 3 grupos se recogen en la tabla 30. En los grupos 1 y 2 el tipo de disfunción más frecuente es el A no siendo así en el grupo 3, cuyo tipo más frecuente es el B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,041$).

Disfunción vésico- esfinteriana	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=24)	Grupo 3 (n=23)	Total (n=67)
Tipo A	11 (55%)	12 (50%)	5 (21,7%)	28 (41,7%)
Tipo B	6 (30%)	0	9 (39,1%)	15 (22,3%)
Tipo C	2 (10%)	6 (25%)	4 (18,2%)	12 (17,9%)
Tipo D	1 (5%)	6 (25%)	5 (21,7%)	12 (17,9%)

TABLA 30. Disfunción vésico-esfinteriana al final del seguimiento en los 3 grupos, excluyendo aquellos con AV y/o EA ($p=0,041$).

Todos los pacientes con AV y/o EA o inyección cervical en los 3 grupos están continentes y ninguno muestra dilatación ecográfica del TUS ni RVU. En ninguno de estos pacientes aparecieron nuevas cicatrices en el DMSA ni afectación de la función renal de novo.

Excluyendo los pacientes con AV y/o EA o inyección cervical, 36 pacientes (61%) no eran continentes, de los cuales 20 (33,8%) no quieren someterse a tratamiento quirúrgico para mejorar la continencia. La distribución de estos pacientes en los 3 grupos no es estadísticamente significativa, sin embargo el mayor porcentaje de pacientes incontinentes se encuentra en el grupo 3 seguido del 2 (Tabla 31).

Última consulta	Grupo 1 (n=17)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n=21)	Total (n=59)
Incontinencia	8 (47%)	12 (57,1%)	16 (76,1%)	36 (61%)
No acepta intervención	3 (17,6%)	9 (42,8%)	8 (38%)	20 (33,8%)

TABLA 31. Distribución de pacientes incontinentes y pacientes que rechazan la intervención para lograr la continencia en los 3 grupos ($p>0,05$).

3. PACIENTES REMITIDOS DE OTRAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Veintinueve pacientes (28,2%) fueron referidos a nuestra consulta procedentes de otras comunidades autónomas. Se trata de 15 varones (51,7%) y 14 mujeres (48,3%) con las siguientes causas de VN: MM en el 79,3% (n=23 pacientes), lipoma medular en el 6,9% (n=2), agenesia sacra en el 6,9% (n=2) y síndrome de regresión caudal en el 6,9% (n=2).

La siguiente tabla muestra la edad de inicio de seguimiento y de tratamiento conservador en los pacientes remitidos respecto a los pacientes de la Comunidad Autónoma de Madrid (Tabla 32). La diferencia entre ambos grupos en la edad de inicio del seguimiento en consulta es estadísticamente significativa ($p=0,00$). Aunque la edad de inicio del CI y el tratamiento farmacológico es mayor en los pacientes remitidos, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p>0,05$).

Edad (años)	Pacientes remitidos	Pacientes de Madrid	Total
Inicio seguimiento ($p=0,00$)	4,5 \pm 3,6	1,2 \pm 2,5	2,3 \pm 3,2
Inicio CI ($p=0,057$)	5,6 \pm 3,8	4,2 \pm 4,4	4,6 \pm 4
Inicio tto farmacológico ($p>0,05$)	5,7 \pm 3,9	4,7 \pm 3,4	5 \pm 3,6

TABLA 32. Edad de inicio del seguimiento, CI y medicación en el grupo de pacientes remitidos y el de Madrid.

A continuación, en la tabla 33 se recoge la incidencia de RVU, alteraciones ecográficas y cicatrices renales en los pacientes remitidos respecto a los pacientes de Madrid. Dieciséis pacientes (55,1%) presentaban las siguientes alteraciones ecográficas al inicio: UHN bilateral (n=4), derecha (n=3) e izquierda (n=5) asociado a riñón en herradura en uno de ellos y a atrofia RD en otro (n=3), ectasia piélica izquierda (n=1), nefrocalcinosis (n=1). La diferencia en la incidencia de RVU en ambos grupos es

estadísticamente significativa ($p=0,035$). También se hallaron más alteraciones ecográficas al inicio del seguimiento en el grupo de pacientes remitidos. No hubo diferencias en la presencia de cicatrices en el DMSA.

Inicio del seguimiento	Pacientes remitidos	Pacientes de Madrid	Total
RVU ($p=0,035$)	48,3% (n=14)	27% (n=20)	33% (n=34)
Alteraciones ecográficas	55,1% (n=16)	33,7% (n=25)	39,8% (n=41)
Cicatrices DMSA ($p>0,05$)	17,2% (n=5)	17,5% (n=13)	17,4% (n=18)

TABLA 33. Incidencia de RVU ($p=0,035$), alteraciones ecográficas y cicatrices renales ($p>0,05$) en los pacientes remitidos respecto a los pacientes de Madrid.

La función renal al inicio del seguimiento era normal en todos los pacientes remitidos, pese a que 5 de ellos (17,2%) presentaban cicatrices en el DMSA. Ningún paciente era continente al inicio del seguimiento respecto al 55,1% (n=16) de continencia esperada por edad.

El tratamiento conservador se inició únicamente con CI en 4 pacientes (13,8%), con tratamiento anticolinérgico en 3 pacientes (10,3 %) y con ambos en 22 pacientes (75,9%). Durante el seguimiento, todos los pacientes remitidos precisaron tratamiento farmacológico y CI.

En el grupo de pacientes remitidos, 11 (37,9%) precisaron una AV y 11 (37,9%) un EA. En 6 pacientes (20,6%) la AV se asoció a la colocación previa o simultánea de un EA y 5 pacientes (17,2%) precisaron una AV sin EA. El porcentaje de pacientes que precisó una AV es mayor en el grupo de pacientes remitidos, aunque no se cumplen los valores estándar de significación ($p=0,09$). Sin embargo, sí es significativamente mayor el número de pacientes que precisó un EA en el grupo de pacientes remitidos ($p=0,02$) así como el total de pacientes que precisaron una intervención quirúrgica en

este grupo respecto al grupo de pacientes de Madrid ($p=0,007$). En total, 16 pacientes remitidos (55,2%) precisaron algún tipo de intervención quirúrgica (Tabla 34).

Intervenciones	Pacientes remitidos	Pacientes de Madrid	Total
AV ($p=0,09$)	37,9% (n=11)	21,6% (n=16)	26,2% (n=27)
EA ($p=0,02$)	37,9% (n=11)	17,5% (n=13)	23,3% (n=24)
Número de pacientes intervenidos ($p=0,007$)	55,2% (n=16)	27% (n=20)	35% (n=36)

TABLA 34. Distribución de procedimientos quirúrgicos y número de pacientes intervenidos en ambos grupos.

Diecinueve pacientes (65,5%) de este grupo no tuvieron ningún episodio de PNA, 3 pacientes (10,3%) tuvieron uno y 7 (24,1%) más de uno. En la última revisión en consulta, 18 pacientes no mostraban cicatrices en el DMSA (64,3%), 5 tenían cicatrices en RI (17,9%), 5 en RD (17,9%) y ninguno en ambos.

Excluyendo los pacientes a los que se hizo AV y/o EA o inyección en el cuello (n=16), tan sólo 6 pacientes (46,1%) son continentes al final, respecto al 100% de continencia esperada por edad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de PNA, cicatrices en el DMSA ni continencia final entre los pacientes remitidos y el grupo de Madrid ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

I. Introducción

La VN es la disfunción del TUI causada por una lesión del SN. En la literatura la VN se distribuye de forma homogénea en ambos sexos y la etiología más común es el MM[152]. Nuestra serie de 103 pacientes está compuesta por 52 niñas y 51 niños en los que el MM está presente en el 81,6% de los casos.

El MM resulta de un defecto en la fusión del TN durante el desarrollo embrionario y es una de las malformaciones más comunes en el ser humano. Las causas de este desorden son heterogéneas e incluyen anomalías genéticas y factores teratógenos.

Los pacientes con disrafia espinal oculta con frecuencia presentan una tumoración subcutánea, malformación vascular, hipertriosis o seno lumbar en línea media. Estas lesiones cutáneas son una indicación para la realización de una ecografía medular en los 3 primeros meses de vida o una RM de la médula para descartar patología espinal y anclaje medular[2, 153]. Dik y cols publicaron una serie de 144 pacientes con VN en la que 35 de ellos (24,3%) tenían disrafia espinal oculta. Refieren que la mayoría fueron remitidos tarde a consulta e iniciaron el tratamiento médico entre 4 y 6 meses después del nacimiento. Es en este grupo en el que se encuentra el mayor porcentaje de deterioro de la función renal probablemente por el retraso en el diagnóstico [151].

En nuestra serie patologías como el tumor del seno endodérmico, el lipoma medular y las secuelas del traumatismo obstétrico, no fueron remitidas al especialista antes del año de vida en ningún caso (tabla 3). Esto podría deberse a la tardía manifestación de la VN y al desconocimiento de esta patología que impide que se tomen las actitudes preventivas necesarias.

En una revisión sobre evolución a largo plazo de pacientes con MM, Thorup y cols observan que la mediana de edad de sus pacientes en la primera consulta fue de 6,2 años (1 mes-19,5 años) [154]. Asimismo en la distribución de nuestros pacientes por grupos según la edad de inicio del tratamiento conservador, el grupo 3 (inicio después de los 5 años de vida) es el más amplio (n=42, 40,7%). El 75,7% (78 pacientes) fueron remitidos a

consulta después del año de vida (grupos 2 y 3), aunque muchos de ellos ya siguieran tratamiento médico de otros trastornos asociados a su patología de base por otros especialistas.

Por otra parte, no tenemos constancia hasta la fecha de la existencia de publicaciones sobre la influencia en esta patología de la comunidad autónoma de procedencia del paciente. Sin embargo, el porcentaje de pacientes derivados a nuestra consulta procedente de otras comunidades autónomas alcanza el 28,2% y la edad de inicio y la situación en la que se encuentran es significativamente peor que en el grupo tratado inicialmente en un centro especializado (Comunidad de Madrid).

Debido a estas observaciones y con el objetivo de analizar la influencia del inicio precoz del tratamiento en esta patología, se plantea esta tesis.

2. Función renal en la VN

Actualmente la supervivencia de los pacientes con mielodisplasia ha aumentado considerablemente en los países desarrollados debido a los avances en el manejo neuroquirúrgico, el cierre precoz del defecto espinal y el empleo de válvulas de derivación [9]. La mortalidad secundaria a meningitis, hemorragia ventricular e hidrocefalia[155] ha disminuido drásticamente y es ahora cuando las complicaciones urológicas de esta patología a largo plazo se hacen más evidentes.

Al nacimiento, la mayoría de niños con VN tiene un TUS normal. Sin el manejo adecuado, las infecciones de orina y las elevadas presiones intravesicales provocarán cambios en el TUS y el deterioro de la vejiga hasta en el 58% de los pacientes en los 3 primeros años [23].

En nuestros datos los pacientes que iniciaron el tratamiento conservador en el primer año de vida, presentaban al comienzo del seguimiento un menor porcentaje de alteraciones ecográficas y de RVU que los del grupo 2 ($p>0,05$). Pese a que no hubo diferencias significativas en la presencia de cicatrices en el DMSA al inicio entre los 3

grupos, la función renal era normal en todos los pacientes del grupo 1 y estaba alterada en 2 pacientes del grupo 2 y uno del grupo 3.

Numerosas publicaciones evidencian que, a pesar de que estos pacientes nacen con una función renal normal, el fallo renal continúa siendo una de las principales complicaciones a largo plazo y causa de muerte antes de la edad adulta [156-159]. El daño renal empieza a edades muy precoces, durante los 6 primeros meses de vida y su incidencia aumenta con la edad. Una publicación de Lewis y cols describe una incidencia del 13,3% de daño cortical en niños por debajo de 2 años, frente al 27,3% de daño parenquimatoso hallado en niños mayores de 10 años[160]. Otro estudio de Woodhouse [9] mostró que en un grupo control sin tratamiento, la incidencia de daño renal antes de la pubertad fue del 18% y del 30% después de la misma[159]. Little y cols publicaron una serie de trasplante renal en niños con espina bífida demostrando la posibilidad real de deterioro renal en estos pacientes[161].

En los pacientes con VN no hay consenso sobre la forma ideal de evaluar la función renal [14, 112]. Habitualmente se emplean el DMSA, la medición de la capacidad de concentración urinaria y la determinación de la TFG, mediante el aclaramiento de creatinina (fórmula de Schwartz). Algunos autores sugieren que el empleo de la Cistatina C mediante la fórmula de Filler es más precisa en la medición de la FR en estos pacientes, dado que su valor es independiente de la masa muscular y de la ingesta proteica[80]. Un estudio retrospectivo publicado en 2011 sobre 58 pacientes con VN, analiza la evolución de la función renal glomerular (TFG y microalbuminuria) y tubular (acidosis metabólica) y su valor como factor predictivo del empeoramiento de la función renal. El estudio concluye que no hay relación entre la presencia de microalbuminuria, acidosis metabólica o hipertensión y la TFG y que el tratamiento precoz podría evitar el empeoramiento progresivo de estos pacientes [162].

El uso de la fórmula de Schwartz para el cálculo del aclaramiento de creatinina tiene sus limitaciones ya que los niños con mielodisplasia suelen tener menos masa muscular y menos talla que otros niños de su edad. Además, la creatinina sérica se mantiene en niveles normales siempre que haya un riñón funcionando (incluso si la función del riñón contralateral está por debajo del 20%)[151]. Sin embargo, estudios

recientes consideran que los simples valores de creatinina sérica son una buena opción en el seguimiento de la función renal en niños con VN [79]. Al inicio del seguimiento, el cálculo del aclaramiento de creatinina mostraba una función renal dentro de los límites de la normalidad en el 97,1% de nuestros pacientes a pesar de la presencia de cicatrices renales en el 17,4% de ellos. La medición de la Cistatina C se llevó a cabo en muchos de nuestros pacientes, pero no pudo emplearse en esta revisión por no ser un dato presente en todos ellos.

Al final del seguimiento, la función renal medida mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina (fórmula de Schwartz) era normal en todos los pacientes del grupo 1 y estaba por debajo del límite normal para su edad en el 5,5% y 4,7% de los pacientes del grupo 2 y 3 respectivamente, debido a historia previa de PNA de repetición. En la última visita a consulta, el 24%, 50% y 19,5% de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3 respectivamente tenían cicatrices en el DMSA ($p=0,01$).

A lo largo del seguimiento, el número de cicatrices que aparecieron de novo fue del 4% en el grupo 1, 27,7% en el grupo 2 y 7,1% en el grupo 3. El porcentaje, significativamente mayor, de cicatrices halladas en el grupo 2 al final del seguimiento, podría explicarse por la presencia de episodios de PNA no diagnosticadas y nos lleva a pensar que este grupo de pacientes parece ser el que más se hubiera beneficiado de un tratamiento conservador en edades precoces.

3. Evolución de la VN. Estudios urodinámicos

No todos los pacientes con mielodisplasia desarrollarán disfunción vésico-esfinteriana, pero actualmente predecir el comportamiento del detrusor y el sistema esfinteriano a largo plazo parece imposible. La disfunción vesical puede provocar daño renal irreversible y la desestructuración del detrusor años antes de que la incontinencia sea un problema.

Hay opiniones controvertidas respecto a la realización de estudios urodinámicos al inicio del seguimiento. Los defensores de esta práctica abogan que el estudio

urodinámico, como parte inicial en la evaluación del paciente, permite reconocer los diferentes tipos de VN, tratar de forma precoz, evaluar el seguimiento y detectar el deterioro vesical y los cambios neurológicos, como la médula anclada[16, 43, 48, 163]. La realización de estudios urodinámicos seriados permite diagnosticar las altas presiones intravesicales y por tanto evitar el daño secundario, midiéndolas de forma directa en lugar de esperar a detectarlas a través de los cambios radiológicos indirectos producidos en el TUS. Los detractores defienden el seguimiento estrecho mediante la exploración física y la ecografía, reservando el estudio urodinámico para aquellos pacientes que presenten UHN, PNA o incontinencia, dada la ausencia de valores urodinámicos estandarizados para el neonato y el lactante, lo cual dificulta su interpretación [164, 165].

En nuestra opinión, si el estudio urodinámico se hace siguiendo las recomendaciones técnicas anteriormente descritas, pese a la dificultad que presenta su realización en el neonato y el lactante, permite, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de la disfunción vésico-esfinteriana de forma directa. Por tanto, consideramos que éste debe realizarse 6-12 semanas tras el cierre del defecto para evitar que se artefacten los resultados y poder identificar el tipo de disfunción y la presencia o no de una vejiga de riesgo. No obstante, durante la recogida de datos a lo largo de la evolución de nuestros pacientes, hemos podido observar que parámetros como la competencia esfinteriana ofrecen dificultades para su valoración en el periodo neonatal e incluso en niños por debajo del año de vida.

En muchos pacientes el estudio urodinámico inicial fue suficiente para evaluar la necesidad de tratamiento, pero en otros éste se repitió antes de pautar el tratamiento conservador para confirmar o modificar los hallazgos del primero. Debido a esto, realizamos estudios urodinámicos seriados al inicio del seguimiento hasta tener certeza del tipo de disfunción que presenta el paciente y de la necesidad de CI o tratamiento farmacológico.

Kessler y cols publicaron sus resultados tras analizar el primer estudio urodinámico a una serie de pacientes con VN a diferentes edades. Aquellos que mostraban hiperactividad del detrusor o del esfínter iniciaban el tratamiento con anticolinérgicos y CI respectivamente. Tras un seguimiento medio superior a 9 años, hallaron que los

pacientes sometidos a estudio urodinámico antes de los 2 años tenían significativamente más posibilidades de mantener el TUS sin alteraciones y menos posibilidades de necesitar una intervención quirúrgica [166].

En nuestra serie, los 25 pacientes del grupo 1 a los que se les hizo el estudio urodinámico antes del año de vida, con una edad media de $2,7 \pm 5,4$ meses, mostraban los siguientes tipos de función vésico-esfinteriana (Tabla 4): tipo A (24%), tipo B (40%), tipo C (8%) y tipo D (28%). En ese momento 9 pacientes (36%) mostraban alteraciones ecográficas de los cuales 8 (32%) tenía RVU y la función renal era normal en todos ellos. Tras confirmar el tipo de disfunción mediante los estudios urodinámicos, estos iniciaron el tratamiento con anticolinérgicos y/o CI, antes de la aparición de cambios ecográficos o clínicos. El grupo 2 mostraba un porcentaje mayor de pacientes con RVU y alteraciones ecográficas al inicio del seguimiento y pese a que estas diferencias no son estadísticamente significativas, estos cambios sí se produjeron previamente a la realización del primer estudio urodinámico.

Por otra parte, el daño neurológico en la VN es un proceso dinámico, pudiendo producirse cambios durante el crecimiento debido al anclaje medular, la hidrocefalia o la malformación de Arnold Chiari. Tarcan y cols, publicaron un estudio prospectivo realizado sobre 25 neonatos con mielodisplasia sin alteración vésico-esfinteriana en el estudio urodinámico realizado al nacimiento. Observaron que estos pacientes presentaban un alto riesgo (32-40%) de deterioro neurológico y de disfunción vésico-esfinteriana secundaria al anclaje medular, especialmente durante los 6 primeros años de vida. Concluyeron que el seguimiento urodinámico estrecho y el tratamiento precoz, disminuyen las complicaciones urológicas a largo plazo, aunque el estudio urodinámico inicial fuera normal[43].

En una publicación de nuestro grupo sobre 33 pacientes a los que se realizó un estudio urodinámico antes y después del desanclaje medular, los autores encontraron que en el 18% de los pacientes se producía una mejoría de la disfunción vesical[167]. En comparación con otras series publicadas [22, 168, 169] la mejoría obtenida tras el desanclaje es menos significativa y en ningún paciente mejoró la acomodación vesical. Durante el periodo de tiempo que recoge esta tesis, la actitud respecto al momento

idóneo para llevar a cabo el desanclaje medular ha sido modificada debido a un mayor conocimiento sobre las ventajas, fundamentalmente neurológicas, del desanclaje en edades tempranas. Por estos motivos y para evitar factores de confusión, no fue un parámetro estudiado durante la realización de esta tesis.

No obstante, dado que estos pacientes, en función del tipo de disfunción vésico-esfinteriana, presentaran un alto riesgo de deterioro de la función renal y del tracto urinario, consideramos fundamental un seguimiento estrecho mediante estudios urodinámicos seriados que nos permita ir adaptando el tratamiento en cada caso.

Excluyendo los pacientes a los que se realizó una AV o colocación de EA, los porcentajes de los diferentes tipos de disfunción vesical varían de forma considerable entre el inicio y el final del seguimiento en cada grupo (Tablas 4 y 30). Esto puede explicarse por la evolución natural de la enfermedad o por la influencia del tratamiento conservador en la misma.

La distribución de los diferentes tipos de disfunción vésico-esfinteriana en los 3 grupos de edad al inicio del tratamiento no muestra diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, si agrupamos los pacientes en dos grupos considerando que iniciaran el tratamiento conservador antes o después del año de vida, sí hay diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de los diferentes tipos de disfunción vésico-esfinteriana entre ambos grupos, al inicio del seguimiento ($p=0,048$). Los pacientes que inician tratamiento después del primer año de vida tienen con mayor frecuencia una disfunción tipo D (esfínter no competente y detrusor hiperactivo), lo cual podría explicarse porque el motivo de consulta más frecuente en los pacientes remitidos de forma tardía a consulta es la incontinencia persistente. Sin embargo, la disfunción tipo A (esfínter competente y detrusor hipoactivo) es la menos frecuente en este grupo (Tabla 5), lo cual sí podría explicarse por el retraso en el inicio del tratamiento conservador. Por otra parte, el porcentaje de pacientes con hiperactividad del detrusor (tipos B y D) en el grupo de pacientes tratados después del año de vida llega al 85,9%, por lo que consideramos que la mayoría de las lesiones del TUS producidas antes de iniciar el tratamiento, podrían haberse evitado con un diagnóstico más precoz. Asimismo, en el grupo tratado antes del año de vida, un 40% tenía una vejiga con esfínter

competente y detrusor hiperactivo, que puede comportarse como una vejiga de riesgo de deterioro para el TUS si no se diagnostica y trata precozmente.

Por tanto, resulta evidente que la mejoría en el tratamiento y diagnóstico de la VN, fundamentalmente debido al empleo del CI y los estudios urodinámicos, son responsables de la mejoría en el pronóstico urológico de estos niños[16, 26, 153, 170] al permitir identificar el tipo de disfunción vésico-esfinteriana y preservar el TUS.

4. Tratamiento conservador

4.1. Cateterismo Intermitente

El CI es la primera opción de tratamiento para conseguir un vaciamiento vesical adecuado, sin residuo ni infecciones. Para ello es necesario un entrenamiento en la técnica del sondaje, la introducción atraumática y limpia de la sonda y el cumplimiento terapéutico a largo plazo.

Algunos autores defienden la introducción del CI en el periodo neonatal, en base a los estudios urodinámicos, para evitar cambios en el TUS. Estos consideran que a los 3 años la mayoría de los niños lo necesitará para alcanzar la continencia y que la dificultad para la introducción de dicha práctica en niños de más edad es mayor [171]. De esta forma, alrededor de los 6 años la mayoría de los niños pueden aprender la técnica del autosondaje si están familiarizados con él y tienen el apoyo adecuado. Respecto al beneficio del tratamiento precoz sobre el parénquima renal, autores como DeLair y cols hallaron, mediante un análisis multivariable, que el inicio del CI después del año de vida es un factor de riesgo independiente de afectación cortical renal en el DMSA. En cambio, en este estudio no encontraron correlación entre la afectación cortical y la aparición de hidronefrosis o los hallazgos urodinámicos. La presencia de RVU, el inicio del CI después del año de vida y las UTIs fueron los únicos aspectos críticos [172].

Por el contrario otros autores recomiendan el inicio del CI únicamente cuando el paciente presente deterioro clínico, RVU o hidronefrosis. Estos argumentan que la

afectación del TUS es reversible y que las tasas de resolución tras el inicio del tratamiento médico son altas y consideran que esta actitud expectante disminuye el estrés en la familia [173, 174]. Hopps y cols mostraron que tan sólo el 2% de los pacientes presentaba daño renal cuando sólo se realizaba el estudio urodinámico en caso de retención urinaria, ITU febril o hidronefrosis [165]. Woo y cols también mostraron, mediante un análisis multivariable, que el inicio del CI desde el nacimiento no disminuye la presencia de cicatrices renales en el DMSA [175].

En nuestro servicio enseñamos a los padres la técnica del CI en la primera consulta, para la medición del residuo postmiccional. Posteriormente el CI se pauta en los pacientes con vaciamiento vesical incompleto, ITU, deterioro del TUS y en vejigas de riesgo. De esta forma, en nuestra serie la diferencia en la edades a las que empezaron el CI los tres grupos de pacientes es estadísticamente significativa ($p=0.00$), iniciándose de forma más precoz en aquellos que son vistos antes en consulta. Como se detalla posteriormente, en nuestra serie la tasa de resolución del RVU con tratamiento conservador es similar a otras publicadas. Sin embargo, el 22,2% de los pacientes del grupo 2 presentaba cicatrices en el primer DMSA incluyendo 2 pacientes con atrofia renal derecha y uno izquierda y el 11,9% de los pacientes del grupo 3 presentaban cicatrices en el primer DMSA incluyendo 2 pacientes con atrofia renal derecha. Por lo tanto, aunque sí es posible la resolución de la UHN y el RVU tras la instauración del tratamiento conservador, en muchos casos ya se ha producido el deterioro renal secundario a las PNAs de repetición.

Por otra parte, numerosas publicaciones coinciden en que el inicio temprano del CI parece contribuir al cumplimiento por parte de la familia y posteriormente del paciente [42, 166].

En nuestra serie un paciente del grupo 1 (4,5%), 2 pacientes del grupo 2 (5,6%) y 2 (5,1%) del grupo 3 presentaron dificultades para el sondaje uretral. Dos de los pacientes tenían movilidad reducida, en un paciente esta complicación era debida a estenosis uretral y en dos a la presencia de una falsa vía producida por el traumatismo uretral repetido por un sondaje incorrecto. Realizamos un estoma cateterizable en 4 de los pacientes con complicaciones del CI y en otros 3 pacientes por preferencias de estos. El

estoma fue continente en todos los casos y en ninguno se produjo el prolapso ni estenosis del mismo. En nuestra opinión y en la de otros autores [176], ésta es una vía alternativa para el sondaje intermitente que permite alcanzar la continencia cuando el cateterismo uretral está dificultado o el paciente así lo prefiere [44].

Cinco pacientes (5,6%) no cumplieron la pauta de CI en ausencia de complicaciones y todos ellos habían iniciado el CI después del año de vida. Ningún paciente del grupo I incumplió el CI, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

El cumplimiento del CI puede mejorar mediante el empleo de sondas de baja fricción que han mostrado producir menos hematuria y mejorar la satisfacción del paciente [177]. Sin embargo, no son reutilizables y son significativamente más caras que las tradicionales, por lo que algunos autores consideran que, aunque tienen ventajas en pacientes con falsa vía o dificultades para el sondaje, no son necesarias en casos rutinarios[42]. Un estudio publicado sobre los riesgos de infección en pacientes con MM compara dos técnicas de CI. En él 10 pacientes realizaron el CI con una sonda estéril 4 veces al día durante 4 meses y posteriormente, con la misma frecuencia y durante el mismo tiempo, con una sonda reutilizable no estéril. El resultado fue la presencia de bacteriuria en el 75% de los pacientes sin diferencias entre ambos grupos. Sólo hubo 2 episodios de ITU febril en cada grupo entre un total de 158 muestras de orina examinadas. Concluyen que el uso de sondas estériles no es necesario y que el empleo de sondas reutilizables es un excelente método para el vaciamiento vesical [40].

En cambio López Pereira y cols publicaron un estudio comparativo sobre el grado de satisfacción del paciente en CI con el uso de sondas autolubricadas de baja fricción y las de cloruro de polivinilo. El 85% respondió al cuestionario enviado y el 70% de ellos prefieren el uso de sondas autolubricadas de baja fricción porque disminuye las molestias y no precisa el uso de lubricante adicional [44]. En nuestra serie todos los pacientes emplean sondas hidrofílicas estériles, de baja fricción y autolubricadas, para disminuir la respuesta inflamatoria y las complicaciones a largo plazo secundarias al traumatismo uretral repetido.

4.2. Infección y RVU en pacientes en CI

El objetivo del CI en los pacientes con VN es preservar la función renal, asegurar el vaciamiento vesical sin presión, evitar el residuo y las infecciones y conseguir la continencia.

Filler y cols demostraron que el 50% de los niños con espina bífida tendrá la primera ITU en torno a los 15 meses de vida y que el 44% tendrá más de 5 episodios de ITUs antes de los 15 años [178]. Otros estudios han demostrado que la incidencia anual de ITUs en pacientes con VN llega incluso al 20% [179].

En estos pacientes la instrumentación uretral puede producir bacteriuria en ausencia de síntomas, llevando al dilema diagnóstico sobre la colonización del TUI (bacteriuria asintomática) frente a la ITU. Las ITUs pueden contribuir al deterioro de la función renal si llegan a producir PNA. Debido a esta controversia, muchos niños reciben tratamiento antibiótico a menudo sin beneficio sintomático. Sin embargo, esta práctica no está exenta de riesgos pues favorece la selección de patógenos más resistentes y virulentos [180-182]. Diferenciar la bacteriuria asintomática de la verdadera infección en pacientes en CI es complicado por el elevado recuento de bacterias en orina, la variedad de las mismas y la presencia de microorganismos multiresistentes. Además el diagnóstico está dificultado por el déficit de sensibilidad en esta patología y la limitación para reconocer la sintomatología [183-186].

En 2013 un meta-análisis que analiza 124 publicaciones sobre ITUs en pacientes con espina bífida (incluyendo el MM, meningocele, lipomielomeningocele, espina bífida y mielodisplasia) evaluó los criterios empleados por los autores para definir la presencia de ITU y el pronóstico después de la misma [187]. Concluye que la mayoría de artículos publicados sobre ITUs en pacientes con espina bífida no concretan los métodos ni parámetros utilizados en el diagnóstico de éstas, por lo que determinar el riesgo real de ITU resulta complejo. Basándose en sus hallazgos y en la revisión de la literatura actual recomienda considerar que un paciente con VN tiene una ITU si cumple los siguientes criterios: 2 o más síntomas (fiebre mayor de 38°, dolor abdominal, aparición de dolor

lumbar, aparición o empeoramiento de incontinencia, dolor durante la micción o el CI, orina turbia o maloliente), presencia de más de 100.000 UFC/ml de un único microorganismo y más de 10 leucocitos por campo en examen microscópico [187].

Múltiples artículos han demostrado la preservación de la función renal en pacientes con bacteriuria asintomática en ausencia de RVU. Ottolini y cols demostraron que el 85% de los 207 pacientes de su serie tenían bacteriuria asintomática. No encontraron asociación entre la presencia de cicatrices renales y la bacteriuria asintomática. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes de su serie presentaba cicatrices en el DMSA y se relacionó con la presencia de ITUs febriles y RVU[188]. Otros estudios también han demostrado que la bacteriuria asintomática aislada no favorece las cicatrices renales [172, 189, 190].

Todos nuestros pacientes en CI presentan bacteriuria asintomática y sólo tienen profilaxis ATB aquellos que tienen RVU. No hemos hallado relación entre la bacteriuria asintomática y la presencia de cicatrices en el DMSA. En nuestra experiencia y en la de muchos otros autores[14, 40] el CI no aumenta sino que disminuye el riesgo de infección al permitir el vaciamiento vesical completo. La aparición de ITUs, en nuestra opinión, está más relacionada con una mala técnica (vaciamiento incompleto) y con el incumplimiento terapéutico, que con el CI en sí. En nuestra serie tan sólo fue significativamente mayor la tasa de infecciones en mujeres respecto a los varones, pero no encontramos relación entre el autosondaje y la aparición de las mismas, pues la edad media de aparición de ITUs es de $4,5 \pm 2,8$ en las niñas y de $5,2 \pm 3,9$ en los niños ($p > 0,05$).

Al estudiar la incidencia de episodios de ITU en los 3 grupos según la edad de inicio del tratamiento conservador, observamos que en el grupo 2 el riesgo de infecciones múltiples ($OR=4,14$) aumenta de forma significativa ($p=0,04$) respecto al grupo 1. Por el contrario, no se hallan diferencias significativas en el riesgo de infección entre los grupos 1 y 3 ($p=0,606$). Pese a no alcanzar significación estadística ($p=0,05$) el grupo 2 también presenta un mayor porcentaje de infecciones únicas y múltiples, que los grupos 1 y 3.

El porcentaje de pacientes con RVU al inicio del seguimiento es superior en el grupo 2 ($p=0,15$) y la incidencia de cicatrices en el DMSA al final del seguimiento llega hasta el 50% en este grupo, siendo la diferencia con los otros dos grupos estadísticamente significativa ($p=0,01$).

En nuestra serie, al igual que en la literatura, la incidencia de PNAs sí se relaciona con la presencia de RVU. Kass y cols publicaron sus resultados en el seguimiento de 255 pacientes en CI, hallando que el 56% de ellos tenía bacteriuria, pero sólo el 11% presentó episodios de ITU. Observaron que la presencia de RVU era un factor importante en la aparición de infección en estos niños, ya que el 37% de estos episodios se produjo en niños con RVU y sólo el 3% en pacientes que no lo tenían. En nuestra serie, de los 67 pacientes (65%) que no tuvieron ningún episodio infeccioso, el 80,6% ($n=54$) no tenían RVU. En cambio de los 36 pacientes (34,9%) que tuvieron uno o más episodios de PNA, 21 (58,3%) tenían RVU siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.000$).

Por otra parte, está ampliamente demostrado que en estos pacientes, la primera medida a tomar para el tratamiento del RVU y la UHN es conseguir un reservorio vesical de baja presión y un vaciamiento adecuado mediante el CI y el tratamiento farmacológico.

Khoury y cols revisaron los pacientes con MM nacidos entre 1978 y 1985 con un seguimiento de 10 años. Cincuenta de ellos presentaban o desarrollaron RVU durante el seguimiento, resolviéndose en 28 casos (56%) mediante el CI asociado o no a la terapia farmacológica[191]. Numerosos estudios demuestran que en pacientes con presiones intravesicales elevadas el CI reduce a un 8-10% la incidencia de deterioro del TUS[163, 192, 193]. Otros autores refieren una tasa de resolución del reflujo del 50% mediante la disminución de la presión intravesical con el tratamiento conservador[153].

En nuestra opinión y la de otros autores, el tratamiento quirúrgico del RVU debe reservarse para casos refractarios al tratamiento conservador y pacientes con RVU primario[194-197]. Dik y cols en su serie de 144 pacientes con VN hallaron que 27

presentaban RVU al inicio, 3 de los cuales presentaban afectación de la función renal en el DMSA. Después de iniciar el tratamiento conservador al nacimiento, 14 pacientes precisaron reimplante vésico-ureteral unilateral y otro bilateral [151].

En nuestra serie el 37,1% (n=36) mostraba RVU al inicio del CI, que fue bilateral en 13 pacientes, derecho en 10 e izquierdo en 13. El RVU se resolvió con tratamiento conservador en 18 pacientes (50%), con tratamiento endoscópico en 8 (22,2%), mediante reimplante vésico-ureteral en uno y otro precisó vesicostomía. En los 8 pacientes restantes (22,2%) y en 3 más en los que el reflujo apareció posteriormente al inicio del tratamiento conservador, éste se resolvió mediante la AV, realizándose el reimplante vésico-ureteral únicamente en 2 de ellos.

La tasa de resolución del RVU con tratamiento conservador hallada en nuestra serie es similar a la publicada por otros autores, independientemente de la edad a la que iniciaran el CI [198]. Sin embargo, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, la tasa de resolución del RVU en el grupo 1 fue del 66,6% y en los grupos 2 y 3 del 47% y 40% respectivamente.

En aquellos pacientes con vejigas de baja acomodación en los que el reflujo y/o la UHN persisten a pesar del tratamiento médico, debemos considerar el drenaje vesical continuo mediante sondaje nocturno e incluso vesicostomía [153, 199]. Tres de nuestros pacientes (uno en cada grupo de edad) precisaron sondaje nocturno permanente por RVU o UHN persistente que se resolvió con dicha medida salvo en un paciente del grupo 3, el paciente del VACTERL que precisó finalmente la realización del reimplante vésico-ureteral izquierdo. Realizamos vesicostomías en 4 pacientes con vejigas de baja acomodación, RVU de alto grado y antecedentes de PNA pese al tratamiento conservador. La edad media a la que se realizaron las vesicostomías fue de $2,5 \pm 0,7$ años. Sólo un paciente tenía una disfunción vésico-esfinteriana tipo D y en él el tratamiento definitivo fue la AV y colocación de EA. Los otros 3 pacientes tenían

disfunción tipo B, 2 de ellos precisaron finalmente una AV y el tercero sigue con la vesicostomía por razones socio-familiares.

4.3. Tratamiento farmacológico

Actualmente hay evidencia científica de que la medicación anticolinérgica puede estar implicada en la modificación vesical pues disminuye la proliferación del músculo liso y evita los cambios vesicales permanentes[200]. En todos los pacientes el anticolinérgico empleado al inicio fue la Oxibutinina, ya que hay una extensa experiencia con su uso en esta patología y su seguridad en niños está ampliamente demostrada [163].

En nuestra serie no hay diferencias significativas en el número de pacientes que precisaron tratamiento farmacológico en los 3 grupos de edad, pero sí en la edad a la que lo iniciaron ($p=0,000$) comenzándose más precozmente en aquellos que fueron vistos antes en consulta.

La frecuencia de efectos secundarios (fundamentalmente estreñimiento, sequedad bucal e intolerancia al calor) parece aumentar discretamente cuanto más tarde sea el inicio del tratamiento. En nuestra serie 9 pacientes (9,3%) refirieron efectos secundarios y 7 de ellos (77,7%) había empezado el tratamiento después del año de vida. Tan sólo un paciente en el grupo 3 incumplió la pauta terapéutica establecida en ausencia de efectos secundarios. Pese a que la diferencia no es estadísticamente significativa ($p>0,05$), sí apreciamos una mejor tolerancia al tratamiento médico cuando éste se inicia en edades tempranas.

En niños que no responden al tratamiento médico o que presentan efectos secundarios importantes con la Oxibutinina oral, se ha empleado su administración intravesical mostrando buena eficacia, seguridad y tolerancia[52, 201-203].

Numerosos grupos han intentado explicar el mecanismo por el que la Oxibutinina intravesical presenta mejor tolerancia y mayor intensidad y potencia del efecto supresor sobre el detrusor. Además de la menor producción del metabolito hepático (N-desetil-

oxibutinina) comentada anteriormente (página 35), los estudios farmacocinéticos evidencian que la administración intravesical tiene un efecto local sobre el detrusor, añadido al sistémico [204]. Estos hallazgos se confirman por el acúmulo urotelial del fármaco, la supresión de las contracciones del detrusor mediadas por los receptores muscarínicos y el bloqueo de los receptores muscarínicos en las vías aferentes vesicales[205, 206]. La administración de Oxibutinina intravesical suele hacerse a dosis de 0,3-0,6 mg/ kg, pero dada su mejor tolerancia puede administrarse hasta 0,9 mg/kg al día [203]. Amark y cols publicaron un estudio sobre 39 pacientes con VN tratados con Oxibutinina intravesical a dosis de 0.1 mg/kg/12 hr, en el que sólo 2 pacientes mostraron efectos secundarios, incluyendo entre ellos el deterioro cognitivo[52]. En nuestra serie, un total de 6 pacientes precisaron esta medida con excelente resultado y desaparición de los efectos secundarios previos.

En un estudio realizado en 22 pacientes con hiperactividad del detrusor, Goessl y cols compararon los resultados obtenidos tras el tratamiento con Oxibutinina y Tolteridina demostrando que ésta tenía la misma eficacia y menos efectos adversos que la Oxibutinina[56]. Sin embargo, Bolduc y cols revisaron 34 niños con disfunción vesical en tratamiento con Oxibutinina, que cambiaron al tratamiento con Tolteridina por presentar efectos secundarios con el primero de ellos. Veinte pacientes (59%) no presentaban efectos adversos con Tolteridina, 6 continuaban con los mismos efectos secundarios pero en menor intensidad (mareos, alucinaciones y deterioro cognitivo) y 8 interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos[57]. En nuestra serie 3 pacientes precisaron el cambio de anticolinérgico por la severidad de los efectos secundarios (Tolteridina, 1 mg, 2 veces/día) con excelente tolerancia y resultados comparables.

Otro fármaco anticolinérgico empleado en los últimos años es el Cloruro de Trospio. En un estudio controlado randomizado sobre 58 pacientes pediátricos con vejiga hiperactiva, el 82% de los niños tratados con Cloruro de Trospio respondió al tratamiento, mostrando una disminución de los síntomas acompañada en el 74% de los casos de la mejoría urodinámica. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta terapéutica entre las distintas dosis (dosis diaria total de 10-25 mg repartida en 2 dosis) y sólo el 10% de los niños presentó efectos adversos en este

estudio[59]. Hasta el momento, hay pocas publicaciones sobre su empleo en niños, pero hay una amplia experiencia sobre su uso en adultos [58, 61, 62]. En nuestra serie no hay experiencia con dicho fármaco.

Uno de los principales inconvenientes identificados al analizar el incumplimiento terapéutico, fundamentalmente al llegar a la adolescencia, es la posología de la Oxibutinina oral, que obliga a su administración 3 veces al día en la mayoría de los pacientes. Desde la aparición de formas de liberación retardada, varios estudios realizados en adolescentes mayores de 18 años han demostrado la misma tasa de éxito con mayor cumplimiento [207].

En nuestra serie, 7 pacientes cambiaron de anticolinérgico durante el seguimiento, por otro en dosis única diaria (Fesoterodina, 4 mgr/día). Este cambio no fue motivado por efectos secundarios, sino por dificultades para el cumplimiento terapéutico. Al tratarse de una pauta de administración más cómoda en fórmula de liberación retardada mejoró la adhesión al tratamiento con resultados similares a los de la medicación tradicional.

A pesar de que el siguiente estudio se realizó en adultos, tiene implicaciones importantes en el manejo de niños con VN. A 27 pacientes con VN que no habían respondido al tratamiento anticolinérgico, se les administró un segundo fármaco de este grupo. En el 85% de los casos se obtuvo una mejoría significativa de la continencia, capacidad vesical y acomodación tras 4 semanas de tratamiento anticolinérgico combinado. Esto puede deberse a la selectividad por los receptores muscarínicos. Este estudio sugiere que debe intentarse el tratamiento médico hasta alcanzar la mayor dosis posible y la terapia combinada antes de proponer el tratamiento quirúrgico [208]. No tenemos experiencia con el uso combinado de anticolinérgicos en esta serie, pero sí lo estamos empleando en la actualidad.

Son necesarios estudios prospectivos randomizados sobre el empleo de alfa-bloqueantes en niños con VN para determinar sus indicaciones. En 1975 Stockamp publicó sus resultados con el empleo de Fenoxibenzamina en 5 pacientes con deterioro del TUS secundario a una obstrucción funcional infravesical[68]. En todos ellos

disminuyó la resistencia al vaciamiento, la presión detrusorial, el volumen residual postmiccional y el grado de hidronefrosis, que se resolvió por completo en 3 de ellos. Sin embargo, el tratamiento con alfa-bloqueantes no selectivos no ha alcanzado el éxito esperado, probablemente por la severidad de sus efectos adversos (hipotensión postural, mareo y astenia). Schulte-Baukloh y cols publicaron la eficacia de Alfuzoxina (dosis 2,2-7,5 mg/ día) en la reducción del LPP de 17 niños (edad media 6,3 años)[209]. Los resultados fueron la disminución del LPP de 68 a 46 cm de H₂O, el incremento del volumen al que se produce la primera CNI de 78 a 112 cm de H₂O y el aumento de la acomodación vesical de 9,3 a 19,6 ml/cm de H₂O. La presión vesical máxima descendió de 84 a 70 cm de H₂O y el número de CNI pasó de 6,3 a 3,5. No tenemos experiencia con el empleo de alfa-bloqueantes en este tipo de pacientes.

5. Ampliación vesical

Pese al éxito del tratamiento médico en la VN, un porcentaje importante de pacientes precisa una AV durante su evolución. Las indicaciones de la AV son: aparición de UHN o RVU debido a las altas presiones vesicales, PNAs de repetición e hiperactividad del detrusor y baja acomodación que no responden al tratamiento médico provocando incontinencia urinaria. El objetivo es obtener un reservorio de capacidad adecuada y baja presión.

En nuestra serie el 44,4% de los pacientes tenía RVU, el 48,1% tenía alteraciones ecográficas y el 44,4% tenía alteraciones en el DMSA en el momento de la AV. Los 27 pacientes a los que se les hizo una AV presentaban disfunción vésico-esfinteriana tipo B y D en el 55,5% y 37% respectivamente, tipo C en tan sólo el 7,4% y tipo A en ninguno. Ningún paciente era continente en el momento de la AV.

El segmento elegido con más frecuencia para realizar la AV fue el sigma (55,5%), al igual que en otras series publicadas. La ureterocistoplastia tan sólo se realizó en un paciente, pues para ello es necesario que la vejiga tenga una acomodación de al menos 20 ml/cm de H₂O y el diámetro del uréter sea de 1,5 cm de diámetro o mayor, pese a lo

cual el aumento de la capacidad vesical y la disminución de la presión conseguidas son menos importantes, de acuerdo a publicaciones previas [210].

Aunque hay diferencias significativas entre el empleo de un segmento u otro en los 3 grupos de pacientes (Tabla 19), la decisión de emplear sigma o íleon depende de las características del paciente (presencia de la válvula de derivación ventrículo-peritoneal o cirugías previas que provoquen adherencias) y de las preferencias del cirujano, por lo que esta diferencia no puede atribuirse a otros factores.

Series recientes refieren un rango de edad en el momento de la AV de 8 a 12 años[119, 211, 212]. En nuestra muestra la AV aislada se realizó a una edad media de $8,1 \pm 2,9$ años y la AV asociada a la colocación del EA con una media de $14,1 \pm 1,9$ años, sin hallar diferencias significativas en los tres grupos ($p > 0,05$).

En cambio, sí es significativa la diferencia entre la edad a la que se realiza la AV aislada y la AV asociada a la colocación del esfínter en los grupos 2 y 3. Las AV realizadas por mala acomodación vesical o afectación del TUS se realizan mucho antes que aquellas realizadas durante la colocación del EA con el objetivo de evitar que la vejiga cambie.

Dado que el motivo más habitual de consulta en el grupo 3 es la incontinencia urinaria persistente o las infecciones urinarias de repetición, cabría esperar que en este grupo el porcentaje de AV aisladas fuera mucho menor que el de aquellas realizadas en el contexto de la colocación del EA, sin embargo, tan sólo son un 2,3% menos. El porcentaje de AV aisladas en los grupos 2 y 3 (16,6% y 11,9%) es mayor que en el grupo 1 (4%), siendo este grupo de pacientes tratados después del año el que consideramos que podría haberse visto beneficiado por un tratamiento conservador precoz.

Por otra parte, la situación en la que los pacientes del grupo 2 y 3 llegan a la AV es significativamente peor, mostrando una mayor incidencia de RVU y alteraciones ecográficas, así como un mayor porcentaje de cicatrices en el DMSA y afectación de la función renal (Tablas 21 y 22). Considerando las diferencias con respecto a los pacientes del grupo 1, probablemente estas lesiones e incluso la AV podrían haberse evitado con un inicio temprano del seguimiento.

En este sentido, Kaefer y cols publicaron que el inicio del tratamiento desde edades tempranas y basándose en los estudios urodinámicos puede modificar la necesidad posterior de una AV. En una población de pacientes menores de 1 año con VN de riesgo, los autores compararon los resultados con el tratamiento precoz (inicio inmediato del CI y anticolinérgicos) frente a aquellos obtenidos con una actitud más conservadora (inicio del tratamiento médico cuando ecográficamente hay deterioro renal o incontinencia urinaria). Entre los pacientes tratados de forma precoz, el 17% precisó una AV frente al 41% del grupo manejado de forma conservadora [48].

En un estudio retrospectivo de 46 pacientes con VN tratados antes y después del año de vida, Wu y cols hallaron una tasa significativamente menor de AV en el grupo tratado de forma precoz (11% frente a 27%)[213]. En nuestra serie, el 16% (n=4) de los pacientes que iniciaron el tratamiento conservador en el primer año de vida (grupo 1) precisó una AV, frente al 33,3% (n=12) de los que lo iniciaron entre el primer y el 5º año (grupo 2) y el 26,2% (n=11) de los que lo iniciaron a partir del 5º año de vida (grupo 3). Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, sí observamos una mayor necesidad de AV en los pacientes con inicio posterior del tratamiento.

Por otra parte, en el grupo 1, 2 de las 3 AV asociadas a la colocación del EA, se hicieron por cambios en la vejiga tras el mismo. Tan sólo una AV se hizo junto a la colocación del EA, presentando este paciente una disfunción tipo C en ese momento (Tabla 20). En cambio, en los grupos 2 y 3, los pacientes en los que la AV y colocación de EA se hizo en el mismo acto quirúrgico presentaban disfunción tipo D en el 100% (n=6) y el 80% (n=4) de los casos. Esto hace sospechar que en estos grupos, las AV asociadas a la colocación del EA, podrían haberse evitado con el inicio precoz del tratamiento conservador. Asimismo, el 4% de los pacientes del grupo 1 precisaron una AV aislada por fracaso del tratamiento conservador, frente al 16,6% y 11,9% de los grupos 2 y 3.

Actualmente persiste la controversia sobre la necesidad de reimplante vésico-ureteral durante la AV en los pacientes con RVU refractario al tratamiento conservador. Los pacientes con vejigas de baja acomodación que precisan AV, almacenan orina a una

presión excesiva, distorsionando la anatomía del trigono y la unión urétero-vesical y dando origen a la aparición del RVU. Se trata por tanto de un reflujo adquirido, en pacientes con CNI o baja acomodación vesical cuyo esfínter es competente en la mayoría de los casos.

Aquellos que defienden la necesidad del reimplante vésico-ureteral durante la AV argumentan que el RVU persistente causará daño renal progresivo secundario a PNA. Helmy y cols publicaron un estudio retrospectivo sobre 52 pacientes con RVU a los que se hizo una AV sin reimplante vésico-ureteral. Observaron que el reflujo bilateral de alto grado persistía tras la AV en el 47% de los pacientes y que la mitad de ellos sufrieron PNA durante el seguimiento. Concluyen por tanto que es necesario realizar el reimplante durante la enterocistoplastia[214].

Por el contrario, los que se oponen a dicha práctica alegan que es prioritario tratar la baja acomodación, pues el RVU es secundario a las altas presiones y la baja capacidad vesical [109, 215]. A este respecto, numerosas publicaciones defienden que la AV elimina la necesidad de reimplante [110, 216, 217] y señalan que las mayores tasas de resolución del RVU se observan en pacientes con RVU de bajo grado (I-III) [214]. Por el contrario, López Pereira y cols hallaron tasas más altas de resolución en pacientes con RVU de alto grado (81% frente al 50% hallado en los reflujo de bajo grado) y plantean la hipótesis de que el RVU de bajo grado pudiera deberse a una anomalía de la unión urétero-vesical en lugar de estar relacionado con las altas presiones intravesicales, como ocurre en los reflujo de alto grado[111].

En nuestra serie, sólo realizamos el reimplante durante la AV en 2 pacientes. En uno de ellos, un paciente con agenesia renal derecha, se había inyectado previamente el meato izquierdo sin mejoría del RVU por lo que se realizó Cohen izquierdo durante la AV. El otro paciente, presentaba duplicidad pieloureteral izquierda y RVU bilateral de alto grado al inicio del seguimiento y en el momento de la AV, sólo persistía de bajo grado en el lado izquierdo.

Una publicación del 2007 sobre 21 pacientes con VN y RVU y/o UHN analiza los resultados tras la AV con un seguimiento medio de 11 años. Los estudios urodinámicos

realizados tras la AV mostraban una mejoría significativa de la acomodación vesical que produjo la desaparición de la UHN en todos los casos y del RVU en el 76,4% de ellos. Durante el seguimiento no aparecieron nuevas cicatrices renales [112].

En nuestra serie no realizamos CUMS tras la AV excepto en los pacientes en los que la ecografía muestra dilatación del TUS basándonos en el convencimiento de que si el reflujo persistiera tras la AV, éste sería de bajo grado y sólo aparecía con un elevado volumen vesical, lo cual no debería producirse manteniendo una pauta adecuada de CI cada 3-4 horas. Después de la AV tan sólo en un paciente fue necesaria la inyección del RUV izquierdo un año tras la realización de la AV y colocación de EA debido a la persistencia de UHN izquierda y a la aparición de ITU. Ningún otro paciente mostraba dilatación ecográfica tras la AV y en ninguno aparecieron nuevas cicatrices renales.

Varias publicaciones documentan la mejoría urodinámica durante el seguimiento a corto y largo plazo tras la AV [120, 218-220]. Chartier-Kastler y cols publicaron un aumento importante (191%) de la capacidad vesical y una disminución significativa (72%) de la presión final de llenado en los estudios urodinámicos postampliación en un grupo de 17 pacientes [221]. Quek y cols comunican resultados comparables y llegan a la conclusión de que la AV permite una mejoría clínica y urodinámica duradera, mejorando la capacidad vesical sin aumentar la presión de llenado en el seguimiento a largo plazo [222]. La incidencia publicada de contracciones fásicas tras la AV oscila entre el 15 y el 50% [219]. Algunos autores atribuyen la causa de las mismas a las contracciones peristálticas del segmento intestinal empleado en la ampliación, pues nunca están presentes en pacientes con ureterocistoplastias y son más frecuentes en las ampliaciones realizadas con sigma que en las de íleon terminal. En nuestra serie, en el estudio urodinámico postampliación, la baja acomodación desapareció en todos los pacientes, con presiones al final del llenado que no superaban los 10 cm de H₂O, aunque todos los pacientes en los que se utilizó un segmento intestinal presentaban contracciones del asa a volúmenes altos, siendo éstas de mayor intensidad cuando el segmento empleado era sigma.

Después de la AV todos los pacientes están secos de día y de noche, la función renal era normal en todos los pacientes salvo en los 3 en los que estaba afectada previamente, sólo uno tuvo una PNA posterior a la ampliación y ninguno toma profilaxis.

Sin embargo la AV no es una cirugía exenta de complicaciones. Metcalfe y cols publicaron una revisión de 500 AV realizadas en un periodo de 25 años en un grupo de pacientes en los que el 54% tenía el diagnóstico de MM. En el 40% de los pacientes se realizó además un procedimiento para aumentar la continencia o un estoma cateterizable continente. Después de una media de 13,3 años, el 34% de los pacientes precisó un procedimiento quirúrgico adicional debido a: perforación vesical espontánea (8,2%), laparotomía por obstrucción intestinal (3%), extracción de litiasis vesical (15%) y reampliación vesical (10%) [119]. En nuestra serie dos pacientes presentaron un cuadro de obstrucción intestinal en el postoperatorio inmediato de la AV que se resolvió con tratamiento conservador y ningún paciente precisó reampliación vesical.

Durante el seguimiento tras la AV se ha descrito la aparición de alteraciones metabólicas como consecuencia de la exposición de la mucosa intestinal a la orina. No obstante, las propiedades absortivas de dicho segmento van disminuyendo con el tiempo, como puede apreciarse en los estudios histológicos de las muestras de biopsia en las que se observa atrofia mucosa y disminución de la longitud de las vellosidades intestinales [115]. La acidosis metabólica tras la enterocistoplastia se debe a la reabsorción de cloruro amónico y secreción de bicarbonato. En nuestra experiencia y en la de otros autores, su incidencia es muy baja y no precisa tratamiento. Como hemos publicado previamente, en nuestra serie ningún paciente presentó acidosis metabólica tras la AV, probablemente debido a la corta longitud del segmento intestinal empleado (15-20 cm), al vaciamiento frecuente de la neovejiga y a la función renal normal en el momento de la AV en la mayoría de ellos [112].

La perforación vesical espontánea es una de las complicaciones más graves descritas tras la AV, con una incidencia entre el 6-13% según las series y con independencia del segmento intestinal empleado en la ampliación. El riesgo de la misma parece disminuir al asociar la realización de un estoma cateterizable continente [223]. Afortunadamente no tuvimos ningún caso de perforación vesical en nuestra serie.

La litiasis vesical es un problema habitual tras la AV, con una incidencia entre el 10 y el 52% según las series. En su etiología intervienen el estasis urinario, el incumplimiento del CI, la producción de moco por el asa intestinal, la presencia de infección crónica y las anomalías en la composición de la orina. Hensle y cols demostraron que el uso de protocolos de irrigación disminuía de forma significativa la formación de cálculos después de la enterocistoplastia del 43 al 7% [114]. Por otra parte, estos pacientes tienen niveles urinarios de citrato anormalmente bajos, por lo que es importante la ingesta oral de citrato para disminuir la incidencia de litiasis. En nuestra serie tan sólo un paciente tuvo una litiasis vesical en el seguimiento a largo plazo tras la AV y Mitrofanoff, probablemente debido al protocolo de irrigación y el CI pautado.

Es de especial relevancia el riesgo de desarrollo tumoral en las vejigas ampliadas. La etiología parece ser multifactorial pudiendo estar implicados entre otros, la inflamación crónica y la presencia de carcinógenos, como las nitrosaminas y los factores de crecimiento [112]. La mayoría de los tumores publicados son adenocarcinomas, aunque también hay algún caso de carcinoma de células transicionales entre otros.

Soergel y cols estimaron una prevalencia del 1,2% en su serie de 483 pacientes [224], similar al 2% publicado por Shokeir y cols [225] en su serie de 186 pacientes seguidos durante más de 10 años. Sin embargo, una publicación del 2010 en la que comparaban la incidencia de neoplasias entre 153 pacientes ampliados y un grupo control de características similares, sin AV refería que no había diferencias significativas en la incidencia de carcinoma entre ambos grupos (4,6% y 2,6% respectivamente, $p=0,54$). Estos concluyen que la disfunción vesical parece representar un riesgo independiente de carcinoma en sí misma [226]. Afortunadamente no hemos tenido ningún caso de neoplasia en nuestra serie. No obstante, dado que el riesgo parece aumentar con la edad, realizamos el seguimiento estrecho desde los 10 años tras la AV mediante estudios de imagen y citología de orina, prestando especial interés a aquellos que presentan hematuria o UHN. La realización de cistoscopia anual con toma de biopsia se reserva para aquellos pacientes con citología positiva.

6. Esfínter artificial

Entre los procedimientos para aumentar la resistencia del tracto de salida, el EA ofrece los mejores resultados en términos de continencia y no impide la micción espontánea, al contrario que otras alternativas, siempre que el paciente tenga un vaciamiento adecuado previo a su colocación[130]. Publicaciones previas refieren que entre el 63-74% de los pacientes precisará CI tras la colocación del esfínter [130, 227, 228]. Aunque en nuestra serie el porcentaje de pacientes que precisa CI es mayor que en otras series publicadas (83,3%), muchos de ellos también vacían sus vejigas de forma espontánea.

Los resultados tras la colocación del EA han ido mejorando progresivamente en los últimos años hasta convertirse en una alternativa excelente para tratar la incontinencia secundaria a incompetencia esfinteriana. Su eficacia y seguridad a largo plazo están ampliamente documentadas [130, 228-230]. Publicaciones como las de González [231], Herndon [130] y Levesque [227] refieren unas tasas de continencia del 84%, 100% y 92% respectivamente. En nuestra serie todos los pacientes que tienen el esfínter están continentes en la última revisión y ninguno muestra dilatación ecográfica del TUS ni RVU. La función renal es normal en todos ellos.

La erosión y la infección son complicaciones del EA, que llegan a motivar la retirada del mismo. La incidencia publicada de erosión sobre el cuello vesical es del 8% [229, 230, 232]. En nuestra serie tan sólo un esfínter (4,1%) tuvo que retirarse por ese motivo y la paciente permaneció seca tras la AV.

7. Tratamiento quirúrgico de la incontinencia

En los pacientes con VN el tratamiento quirúrgico de la incontinencia plantea múltiples opciones. La incontinencia puede ser el resultado de la incompetencia esfinteriana, la hiperactividad del detrusor, la baja acomodación o una combinación de éstas. Cuando el tratamiento conservador fracasa, la AV permite adquirir la continencia

si la baja acomodación vesical es la causa. Para tratar la baja resistencia esfinteriana hay numerosas opciones quirúrgicas, descritas previamente, incluyendo el sling fascial, la cirugía del cuello, la inyección cervical de material de relleno o la colocación del EA. Los casos más complejos se presentan en aquellos pacientes incontinentes con vejigas de altas presiones en los que es difícil determinar en qué medida contribuye el esfínter en la incontinencia.

Durante el estudio urodinámico, en este tipo de vejigas se produce un ascenso rápido y progresivo de la presión del detrusor con volúmenes bajos que se traduce en la fuga de orina, haciendo imposible valorar si el esfínter sería competente en caso de tener una presión de llenado normal. Para poder determinar la participación del esfínter en la incontinencia de estos pacientes, empleamos la prueba de esfínter. Durante el estudio urodinámico previo a la AV, determinamos el volumen vesical máximo alcanzado sin que la presión del detrusor supere los 10 cm de H₂O. A continuación se detiene el estudio, se introduce dicho volumen en la vejiga y se retira la sonda vesical. Para comprobar si el paciente tiene pérdidas de líquido le pedimos que haga maniobras de Valsalva y que movilice los miembros inferiores[149]. Si el paciente no tiene fugas consideramos que el esfínter es competente y no es necesario realizar ningún otro tratamiento. Si no es así, el paciente precisará un procedimiento adicional para aumentar la resistencia del tracto de salida y conseguir la continencia.

En nuestra serie y de acuerdo a este test diseñado en 1990 [149], en 12 pacientes ampliados no fue necesario poner un EA. Tan sólo en uno de ellos fue necesario realizar una inyección cervical de material de relleno por fugas mínimas de orina años después de la AV.

Sin embargo, en el manejo quirúrgico de la incontinencia es importante tener en cuenta que los intentos por mejorar únicamente la resistencia esfinteriana con frecuencia han resultado en el deterioro de la vejiga por la aparición de hiperactividad del detrusor y el empeoramiento en la acomodación.

El funcionamiento vesical debe ser minuciosamente estudiado antes de la colocación del EA. Algunos pacientes, pese a tener un esfínter incompetente, tienen un vaciamiento

vesical incompleto precisando CI para evitar el residuo postmiccional antes y después de la colocación del esfínter. Otros tienen hiperactividad del detrusor y baja acomodación, que debe tratarse con anticolinérgicos y si no hay respuesta, realizar una AV durante la colocación del EA. Si el paciente responde al tratamiento médico y la vejiga es un reservorio sin CNI y de buena capacidad, colocamos el EA sin necesidad de AV.

Pese a estos criterios, numerosas series publican cambios en la vejiga tras la colocación del esfínter, consistentes en la disminución de la acomodación y capacidad vesical, aumento de la presión del detrusor y aparición de CNI[227, 231, 233]. La mayoría de estos cambios y en concreto la baja acomodación, con frecuencia no tienen manifestación clínica y no responden al tratamiento médico haciendo necesaria la AV para evitar el deterioro del TUS. Pese a que la disminución en la acomodación vesical puede ocurrir tras cualquier procedimiento para aumentar la resistencia esfinteriana, ocurre con mayor frecuencia después de la colocación del EA, con una incidencia que oscila del 26 al 37% según publicaciones[129, 130, 227, 228, 231]. Por esta razón es necesario el seguimiento mediante estudio urodinámico y ecografía para detectar los cambios vesicales antes de que afecten al TUS y la función renal.

Numerosos autores han tratado de identificar criterios urodinámicos que permitan predecir la posibilidad de cambio vesical tras el EA. Levesque y cols sugirieron que si la presión del detrusor era mayor de 20 cm de H₂O con un volumen del 50% de la CVE era necesario realizar la AV simultánea[227]. No obstante, usando ese criterio, el 37% de los pacientes de su serie precisó la realización posterior de una AV. En 2005 López Pereira y cols publicaron un artículo sobre la posibilidad de predecir el comportamiento vesical tras la colocación del EA, mediante estudios urodinámicos[150]. En él analizan 17 pacientes sin AV a los que se les colocó un EA. Comparan la capacidad vesical y acomodación preoperatoria y durante el seguimiento postoperatorio para determinar si estos podrían predecir la necesidad posterior de una AV. Seis de los pacientes precisaron una AV tras la colocación del EA debido a una disminución significativa de la acomodación y capacidad vesical, sin que se hallaran diferencias que permitan predecir los cambios en la función vesical tras la colocación del esfínter. Concluyen que los estudios urodinámicos preoperatorios no permiten predecir la función vesical tras la colocación del esfínter. Kronner y cols revisaron 38 pacientes a los que se colocó un EA

y no encontraron diferencias significativas en los estudios urodinámicos entre los 23 pacientes que no precisaron una AV durante el seguimiento tras la colocación del EA y los 15 que sí [234].

En nuestra serie 24 pacientes precisaron un EA. No realizamos una AV durante la colocación del esfínter en los pacientes en los que la presión del detrusor durante el llenado era menor de 15 cm de H₂O para un volumen del 50% de la CVE[150]. Siguiendo este criterio, en 12 pacientes (50%) realizamos la AV en la misma intervención que la colocación del EA. En los 12 restantes, no se consideró necesario; sin embargo en 3 de estos pacientes (12,5%) fue necesaria la AV años después de la colocación del EA debido a una disminución significativa de la acomodación vesical. Al igual que en otras series publicadas en la literatura[131, 227, 228], en dos de ellos la AV se realizó 5 años tras la colocación del esfínter. En otro paciente el empeoramiento en la acomodación vesical se acompañó de la aparición de RVU por lo que se realizó un año tras la colocación del EA. Al analizar los 12 pacientes en los que la AV no se realizó de forma simultánea a la colocación del EA, no encontramos diferencias significativas en los parámetros urodinámicos preoperatorios (capacidad vesical y acomodación) entre los 3 que posteriormente precisaron una AV y los 9 que no.

No encontramos diferencias en términos de continencia ni complicaciones entre los pacientes con EA únicamente y los que tienen AV y EA, ni entre aquellos en los que se realizaron AV y EA en el mismo acto quirúrgico o en dos intervenciones.

8. Necesidad de intervención quirúrgica

Algunos estudios sugieren que los pacientes con detrusor hiperactivo y esfínter competente (tipo B) que no reciben tratamiento de forma precoz necesitan con mayor frecuencia (60%) una cistoplastia de aumento que aquellos tratados precozmente de forma conservadora (16%)[153]. Otros autores sugieren que, independientemente del tipo de disfunción vesical el empleo precoz del CI influye en la evolución vesical a largo plazo. Dik y cols compararon los pacientes con seguimiento expectante y aquellos que fueron tratados precozmente con CI y anticolinérgicos y encontraron una mejoría en los

parámetros urodinámicos en este último grupo independientemente del tipo de disfunción vesical al inicio[151].

Considerando el total de intervenciones quirúrgicas realizadas para preservar el TUS, mejorar la capacidad vesical y la continencia, se observa una tendencia lineal a ir creciendo el porcentaje de casos que precisan una intervención quirúrgica conforme va aumentando la edad de inicio del tratamiento conservador ($p=0,036$) (Gráfico 2).

Los pacientes del grupo 3 con frecuencia son remitidos a consulta por incontinencia en edades avanzadas. Al inicio del seguimiento, el 33,3% de los pacientes de este grupo presentaban disfunción vésico-esfinteriana tipo B y el 50% tipo D. Esto podría explicar que el 58,7% ($n=14$) de los esfínteres y el 40,7% ($n=11$) de las AV pertenezcan a este grupo de inicio tardío del tratamiento.

Los grupos 2 y 3 presentan mayor porcentaje de AV aisladas que el grupo 1; es decir, ampliaciones realizadas por fracaso del tratamiento médico en conseguir una vejiga de capacidad adecuada sin presiones.

Estos datos confirman parte de nuestra hipótesis y responden al objetivo secundario propuesto: el inicio precoz del tratamiento conservador de la VN modifica la necesidad posterior de un tratamiento quirúrgico adicional.

9. Continencia

A partir de los 6 años, conseguir la continencia se convierte en un objetivo prioritario para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Moore y cols demostraron mediante un cuestionario validado, que los adolescentes con espina bífida tenían peor autopercepción y autoestima que el resto de niños de su edad; sin embargo, cuando pacientes con espina bífida que son continentes son comparados con niños sanos de su edad, no hay diferencias en cuanto a autopercepción ni autoestima [235].

La valoración de los resultados del tratamiento médico de la VN en términos de continencia es difícil. Durante el seguimiento del paciente es habitual que ésta cambie según la actividad del niño, el cumplimiento del tratamiento médico, la presencia de ITUs e incluso el manejo del estreñimiento.

Por otra parte, es habitual que los pacientes no quieran someterse a un procedimiento quirúrgico con este objetivo. En una publicación de 2007 sobre los cambios urodinámicos y del TUS en pacientes con VN después la pubertad, el autor refiere que 37 de los 164 pacientes tratados de forma conservadora habían rechazado el tratamiento quirúrgico para mejorar la continencia[236]. En nuestra serie hasta 20 (55,5%) de los 36 pacientes incontinentes en la última revisión rechazan una intervención para aumentar la resistencia del tracto de salida o mejorar la acomodación, por el riesgo de modificación de la función vesical y la consiguiente necesidad de otra cirugía o por el temor a las complicaciones.

La continencia depende, por una parte, de la acomodación vesical y la ausencia de CNI, que son los objetivos del tratamiento médico. Dik y cols en su serie sobre 144 pacientes recomiendan el inicio del tratamiento conservador tan pronto como sea posible tras el cierre del defecto. Refieren que 63 de los 82 niños con espina bífida mayores de 6 años son continentes y que 37 de ellos no precisaron ninguna intervención quirúrgica[151]. Thorup y cols publican su serie de 52 pacientes con VN y seguimiento a largo plazo, en la que el 48% de ellos estaban continentes al final del seguimiento y tan sólo el 15% había precisado alguna intervención quirúrgica[154]. Verhoef y cols también refieren una tasa de continencia del 39% en 142 pacientes con espina bífida[237].

Pero ésta también depende de parámetros no modificables por el tratamiento conservador, como el grado de competencia esfinteriana. Aquellos pacientes con un esfínter incompetente necesitarán un procedimiento para aumentar la resistencia del tracto de salida y alcanzar la continencia. Sin embargo, algunas publicaciones en las que se defiende el tratamiento conservador precoz, refieren tasas de continencia que alcanzan el 89% con un 25-30% de AV [48, 151].

En nuestra serie la tasa de continencia al final del seguimiento es del 65% (n=67) con un 34,9% (n=36) de AV y/o EA. Pese a que las diferencias no son estadísticamente significativas, el porcentaje de pacientes incontinentes al final del seguimiento en el grupo 3 es muy superior al 1 y al 2 (Tabla 31).

Por otra parte, en los últimos años la inyección de material de relleno en el cuello de la vejiga ha pasado a ser una opción para mejorar la continencia con un mínimo riesgo de deterioro vesical en pacientes con esfínter incompetente y vejigas de buena acomodación. De los 9 pacientes de nuestra serie en los que se realizó la inyección en cuello, este procedimiento sólo fue insuficiente en uno de ellos, en el que colocamos posteriormente un EA y años después realizamos una AV. En el resto de pacientes no se realizó ningún otro procedimiento para el tratamiento de la incontinencia además de la inyección y todos están continentes al final del seguimiento. Por lo tanto, podría interpretarse que el tratamiento conservador de la VN iniciado de forma precoz, amplía las opciones para adquirir la continencia en pacientes con esfínter incompetente, al permitir formas de tratamiento menos agresivas.

10. Perspectivas de futuro

Como se observa en nuestros resultados, el porcentaje de pacientes derivados a nuestra consulta procedentes de otras comunidades autónomas (28,2%) no es despreciable, iniciando estos el seguimiento y tratamiento a edades más avanzadas que los pacientes no derivados. También es llamativo el empeoramiento en la situación de inicio de estos pacientes, con porcentajes significativamente superiores de RVU y una mayor incidencia de alteraciones ecográficas. El 55,2% de los pacientes remitidos precisaron algún tipo de intervención quirúrgica frente al 27% del grupo de Madrid, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 34).

Todo esto nos hace destacar la necesidad de remitir a los niños con esta patología a centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) con el objetivo de permitir el diagnóstico precoz, el tratamiento y seguimiento desde edades tempranas.

Asimismo, son varios los autores que destacan la importancia de la existencia de unidades de transición, que permitan el seguimiento del paciente infantil hasta la edad adulta, facilitando la unidad de criterios y la atención continuada[198].

Por otra parte, tras el MOMS, la intervención prenatal del MM ha pasado a ser actualmente la cirugía fetal más común en centros especializados[238]. Éste fue un importante estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico que comparó la evolución de 100 MM tratados prenatalmente con 100 tratados de forma postnatal y concluyó que la reparación prenatal del defecto disminuye la necesidad de derivación ventrículo-peritoneal, disminuye la hidrocefalia y la herniación secundaria a la malformación de Arnold-Chiari II y mejora la función motora [144]. Sin embargo, los beneficios del tratamiento prenatal sobre el funcionamiento véstico-esfinteriano aún no han sido demostrados. Bruner y cols examinaron 16 pacientes tratados prenatalmente con una edad media de 6.5 meses y compararon los estudios urodinámicos de este grupo con los controles tratados postnatalmente, hallando resultados similares en ambos grupos[239].

Con el objetivo de aumentar la recuperación de la función neurológica mediante la reparación prenatal del MM, actualmente se investigan varias técnicas regenerativas. Un estudio sobre la aplicación de células madre de ratón en el defecto durante la reparación fetal del MM en ovejas, mostró una mejoría cuantitativa en la movilidad de los miembros posteriores [240]. Las células madres se injertaron y sobrevivieron y parecían concentrarse en las zonas más dañadas. Otros grupos están estudiando el empleo de biomateriales para la cobertura del defecto, como las microesferas de gelatina o las mallas nanofibrosas con el objetivo de aumentar el beneficio del cierre prenatal[241].

Finalmente, debido a la elevada morbilidad materna observada durante la cirugía fetal abierta, continúan investigándose métodos menos invasivos para la reparación fetal del MM[242, 243]. Aaronson y cols han demostrado en un modelo experimental en ovejas, la posibilidad del cierre del defecto mediante endoscopia asistida por robot[244]. Es muy

probable que en un futuro próximo estén disponibles nuevas técnicas menos invasivas para la reparación prenatal del defecto.

Consideramos que las limitaciones de este estudio son las siguientes: al tratarse de una serie comprendida en un periodo de tiempo de 15 años, los conocimientos y actitudes frente a esta patología se han ido modificando por lo que el factor histórico podría haber influido en algunos de nuestros resultados. Además, la información sobre la situación de los pacientes que fueron atendidos inicialmente en otros hospitales se recogió en base a pruebas y valoraciones realizadas en otros centros, lo cual podría ser un factor de sesgo. Asimismo en el diseño de nuestro estudio, se establecieron los 4 tipos de disfunción vésico-esfinteriana debido a la necesidad de definir a los pacientes para valorar su evolución, pero conociendo la limitación que supone dicha clasificación, que no diferencia baja acomodación y presencia de CNI ni establece grados de disfunción. Sin embargo, es una clasificación comúnmente utilizada que, aunque de forma general, nos permitía establecer el perfil de nuestros pacientes. Por último, al dividir los pacientes de nuestra serie en grupos de edad, en el análisis estadístico de algunos valores, el número de casos llegó a ser el mínimo aceptado para estar seguros de su significación.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes que inician el tratamiento conservador de forma precoz (grupo 1) presentan al comienzo del seguimiento un porcentaje menor de reflujo vésico-ureteral y de afectación de la función renal que los pacientes que iniciaron el tratamiento en edades más avanzadas.

2. El grupo de pacientes que inicia el tratamiento conservador entre el primer y el quinto año de vida (grupo 2) presenta mayor riesgo de infección que los demás grupos y un porcentaje significativamente superior de cicatrices renales al final del seguimiento. Consideramos que el tratamiento conservador en estadios iniciales podría haber evitado el deterioro del TUS y preservar la función renal en estos pacientes.

3. La ampliación vesical se realizó con menos frecuencia en el grupo de pacientes que inició de forma precoz el tratamiento conservador. La situación clínica en el momento de la ampliación, en términos de incidencia de reflujo, alteraciones ecográficas y cicatrices en el DMSA es peor en los grupos que iniciaron el tratamiento después del año de vida. Estos datos apoyan la hipótesis de que el inicio precoz del tratamiento conservador de la VN modifica la necesidad posterior de un tratamiento quirúrgico.

4. La colocación del EA se realizó con más frecuencia en el grupo que inició el tratamiento conservador después de los 5 primeros años de vida. Sin embargo, el porcentaje de pacientes incontinentes al final del seguimiento sigue siendo superior en ese grupo. Consideramos que el tratamiento conservador de la VN iniciado de forma precoz, podría ampliar las opciones de adquirir la continencia en estos pacientes.

5. Nuestra serie muestra una tendencia lineal a ir creciendo el porcentaje de pacientes que precisa una intervención quirúrgica para preservar el TUS, mejorar la capacidad vesical y la continencia, conforme va aumentando la edad de inicio del tratamiento conservador.

6. Los pacientes derivados de otras comunidades autónomas inician el seguimiento y tratamiento a edades más avanzadas y presentan una situación clínica peor, con mayor incidencia de reflujo y alteraciones ecográficas, respecto a aquellos tratados en un centro especializado desde el comienzo. Los pacientes remitidos precisaron una intervención quirúrgica en un porcentaje significativamente mayor que los del grupo de Madrid.

RESUMEN

La función del tracto urinario inferior es permitir el almacenamiento de orina y su vaciamiento voluntario, estando ambas funciones controladas por la innervación somática y autonómica del sistema nervioso. La alteración en la innervación de la vejiga y el esfínter lleva a la disfunción vésico-esfinteriana y al riesgo de deterioro del tracto urinario superior (TUS), dando como resultado la vejiga neuropática (VN). La causa más frecuente de VN en niños es el mielomeningocele (MM) que es una alteración congénita de la columna vertebral y la médula espinal derivada de un defecto en el cierre del tubo neural iniciado en la segunda semana de gestación.

Actualmente, el cierre precoz del defecto espinal y la derivación ventrículo peritoneal han mejorado la supervivencia de estos pacientes haciendo más evidente la morbilidad derivada de las complicaciones urológicas a largo plazo, como la pielonefritis y el fallo renal crónico.

Como expresión clínica de la lesión neurológica del MM, pueden producirse los cuatro patrones urodinámicos de disfunción vésico-esfinteriana, que se dividen en grupos de alto o bajo riesgo de afectación del TUS según las presiones intravesicales:

-Tipo A: esfínter hiperactivo y detrusor hipoactivo. Es una vejiga con tendencia a la retención urinaria y vaciamiento incompleto.

-Tipo B: esfínter hiperactivo y detrusor hiperactivo. Representa la forma menos segura de VN y es conocida como “vejiga de riesgo” pues la elevación de la presión vesical por encima de los 40 cm de H₂O aumenta las posibilidades de ureterohidronefrosis (UHN) y daño tubular renal.

Tipo C: esfínter hipoactivo y detrusor hipoactivo. Son vejigas con bajas presiones y fuga continua, en las que es importante que consigamos controlar las infecciones y mejorar la continencia.

Tipo D: esfínter hipoactivo y detrusor hiperactivo. Este tipo de VN tiene fugas continuas de orina debido a la inestabilidad del detrusor y la incompetencia del esfínter.

El tratamiento de los pacientes con VN ha cambiado mucho en las últimas décadas. Desde el inicio del cateterismo intermitente en 1972, que permite el vaciamiento vesical de forma segura, han ido apareciendo fármacos para el tratamiento de la disfunción vesical, siendo la Oxibutinina el más empleado.

Por otra parte, los estudios urodinámicos permiten identificar los diferentes tipos de VN e individualizar el tratamiento.

Cuando el tratamiento conservador no es eficaz en el mantenimiento de las bajas presiones intravesicales y la preservación del TUS o en la adquisición de la continencia, hay numerosas opciones terapéuticas para mejorar la acomodación y aumentar la resistencia del tracto de salida.

Actualmente persiste la controversia sobre la realización de estudios urodinámicos al inicio del seguimiento de estos pacientes o la actitud expectante y seguimiento ecográfico en espera de signos radiológicos o clínicos que indiquen la presencia de la disfunción vésico-esfinteriana. El enfoque terapéutico también está por tanto controvertido, por lo que unos autores defienden el inicio preventivo del tratamiento conservador, antes de que se produzca el deterioro del TUS y otros abogan por reservar el tratamiento para aquellos pacientes en los que se haga evidente la disfunción vésico-esfinteriana y la afectación del TUS.

Con el objetivo de estudiar la influencia del inicio precoz del tratamiento conservador en la evolución posterior de nuestros pacientes, en términos de continencia, función renal y necesidad de intervención quirúrgica, surge esta tesis.

Se trata de un estudio retrospectivo en el que revisamos las historias clínicas de los pacientes tratados en el Servicio de Urología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario La Paz entre 1980 y 2011. Posteriormente se excluyeron aquellos tratados con

anterioridad al 1990 y después del 2005 y los pacientes de los que no disponemos información respecto al inicio de su evolución, resultando así 103 pacientes.

Se recogieron datos referentes a la situación del paciente al inicio de su seguimiento en consulta: etiología de la VN, edad al diagnóstico, disfunción vésico-esfinteriana, función renal (aclaramiento de creatinina), presencia o no de reflujo vésico-ureteral, estudios de imagen (ecografía, cistografía miccional seriada (CUMS) y gammagrafía (DMSA) si procede) y funcionales (urodinamia). Los pacientes se clasificaron según los 4 tipos de disfunción vésico-esfinteriana descritos previamente. Posteriormente recogemos información respecto a la evolución del paciente: inicio del tratamiento farmacológico y el CI, presencia de episodios infecciosos y necesidad de tratamiento quirúrgico. Asimismo, estudiamos la evolución a largo plazo en términos de función renal (DMSA, aclaramiento de creatinina), función vesical (acomodación y presencia de contracciones no inhibidas), presencia de reflujo (RVU) y/o ureterohidronefrosis (UHN) y continencia valorando estos parámetros en la última visita en la consulta. También recogimos información sobre el hospital de procedencia del paciente, con el objetivo de estudiar si había diferencias entre los pacientes que iniciaron el seguimiento en un centro no especializado y los procedentes de la Comunidad de Madrid.

Para analizar si el tratamiento precoz influyó en la evolución a largo plazo, los paciente se dividieron en 3 grupos según la edad de inicio del tratamiento conservador:

- Grupo 1: tratados antes del año de vida.
- Grupo 2: entre el primer y el quinto año.
- Grupo 3: inicio del tratamiento después de los 5 años.

Mediante la revisión de la literatura actual y el análisis estadístico de los datos obtenidos, se exponen las siguientes conclusiones que responden a los objetivos propuestos:

I. Los pacientes que inician el tratamiento conservador de forma precoz (grupo I) presentan al comienzo del seguimiento un porcentaje menor de reflujo vésico-ureteral y

de afectación de la función renal que los pacientes que iniciaron el tratamiento en edades más avanzadas.

2. El grupo de pacientes que inicia el tratamiento conservador entre el primer y el quinto año de vida (grupo 2) presenta mayor riesgo de infección que los demás grupos y un porcentaje significativamente superior de cicatrices renales al final del seguimiento. Consideramos que el tratamiento conservador en estadios iniciales podría haber evitado el deterioro del TUS y preservar la función renal en estos pacientes.

3. La ampliación vesical se realizó con menos frecuencia en el grupo de pacientes que inició de forma precoz el tratamiento conservador. La situación clínica en el momento de la ampliación, en términos de incidencia de reflujo, alteraciones ecográficas y cicatrices en el DMSA es peor en los grupos que iniciaron el tratamiento después del año de vida. Estos datos apoyan la hipótesis de que el inicio precoz del tratamiento conservador de la VN modifica la necesidad posterior de un tratamiento quirúrgico.

4. La colocación del EA se realizó con más frecuencia en el grupo que inició el tratamiento conservador después de los 5 primeros años de vida. Sin embargo, el porcentaje de pacientes incontinentes al final del seguimiento sigue siendo superior en ese grupo. Consideramos que el tratamiento conservador de la VN iniciado de forma precoz, podría ampliar las opciones de adquirir la continencia en estos pacientes.

5. Nuestra serie muestra una tendencia lineal a ir creciendo el porcentaje de pacientes que precisa una intervención quirúrgica para preservar el TUS, mejorar la capacidad vesical y la continencia, conforme va aumentando la edad de inicio del tratamiento conservador.

6. Los pacientes derivados de otras comunidades autónomas inician el seguimiento y tratamiento a edades más avanzadas y presentan una situación clínica peor, con mayor incidencia de reflujo y alteraciones ecográficas, respecto a aquellos tratados en un centro especializado desde el comienzo. Los pacientes remitidos precisaron una intervención quirúrgica en un porcentaje significativamente mayor que los del grupo de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith, J.L., *Management of Neural Tube Defects, Hydrocephalus, Refractory Epilepsy, and Central Nervous System Infections*, in *Pediatric Surgery*, J.A.O.N. Jay L. Grosfeld, Jr. Eric W. Fonkalsrud, Arnold G. Coran, Editor. 2006, Mosby Elsevier: Philadelphia, PA. p. 1987-2017.
2. L. Burgos Lucena, P.L.P., *Tratamiento conservador de la vejiga neuropática en los primeros años de vida*, in *Patología funcional urológica y urodinámica pediátricas*, C.G. Segura, Editor. 2008, Editorial Siglo: Madrid, España.
3. van der Pal-de Bruin, K.M., et al., [*Prevalence of neural tube defects in births before and after promotion of periconceptional folic acid supplementation*]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2000. **144**(36): p. 1732-6.
4. Gotoh, T., et al., *Diagnosis and management of sacral agenesis*. *Eur Urol*, 1991. **20**(4): p. 287-92.
5. Hutchins, G.M., et al., *Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele*. *Pediatr Pathol Lab Med*, 1996. **16**(5): p. 701-12.
6. Angerpointer, T.A., H. Horbach, and J.D. Murken, *Course of pregnancy and family history in children with malformations of the urinary tract*. *Z Kinderchir*, 1981. **33**(1): p. 54-64.
7. Mitchell, L.E., *Epidemiology of neural tube defects*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2005. **135C**(1): p. 88-94.
8. Giménez, J.G., *Neurofisiología del tracto urinario inferior*, in *Lesión medular y vejiga neurógena: valoración y rehabilitación*, M.E.F.V. A. Montoro Marqués, A. Rodríguez Sotillo, S. Salvador de la Barrera, Editor. 2005, ARS Médica: Barcelona. p. 49-70.
9. Tarcan, T., et al., *The timing of primary neurosurgical repair significantly affects neurogenic bladder prognosis in children with myelomeningocele*. *J Urol*, 2006. **176**(3): p. 1161-5.
10. Horst, M., *Neuropathic bladder*, in *Handbook of Urological Diseases in Children*, B.M.L. Ricardo González, Editor. 2011, World scientific Publishing Co. Pte. Ltd.: NJ p. 375-397.
11. J., G., *Anatomy*, in *Clinical Gynecologic Urology*, S. SL, Editor. 1984, Mosby: St Louis. p. 3-12.
12. J. Gracia Romero, R.D.A., *Anatomía y funcionamiento del tracto urinario inferior, la vejiga y uretra*, in *Patología funcional urológica y urodinámica pediátricas*, C.G. Segura, Editor. 2008, Editorial Siglo S.L.: Madrid, España. p. 26-42.
13. P. López Pereira, O.P.S., *Cistomanometría de llenado*, in *Patología funcional urológica y urodinámica pediátricas*, C.G. Segura, Editor. 2008, Editorial Siglo S.L.: Madrid, España. p. 78-92.
14. Verpoorten, C. and G.M. Buyse, *The neurogenic bladder: medical treatment*. *Pediatr Nephrol*, 2008. **23**(5): p. 717-25.
15. Drzewiecki, B.A. and S.B. Bauer, *Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance*. *J Urol*, 2011. **186**(4): p. 1190-7.
16. Bauer, S.B., et al., *Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia*. *JAMA*, 1984. **252**(5): p. 650-2.
17. Perez, L.M., J. Khoury, and G.D. Webster, *The value of urodynamic studies in infants less than 1 year old with congenital spinal dysraphism*. *J Urol*, 1992. **148**(2 Pt 2): p. 584-7.

18. Bauer, S.B., *Neurogenic bladder: etiology and assessment*. *Pediatr Nephrol*, 2008. **23**(4): p. 541-51.
19. Kari, J.A., *Neuropathic bladder as a cause of chronic renal failure in children in developing countries*. *Pediatr Nephrol*, 2006. **21**(4): p. 517-20.
20. Guys, J.M., et al., *Neurogenic bladder in children: basic principles, new therapeutic trends*. *Scand J Surg*, 2011. **100**(4): p. 256-63.
21. Warf, B.C., et al., *Tethered spinal cord in patients with anorectal and urogenital malformations*. *Pediatr Neurosurg*, 1993. **19**(1): p. 25-30.
22. Gross, A.J., et al., *Urological findings in patients with neurosurgically treated tethered spinal cord*. *J Urol*, 1993. **149**(6): p. 1510-1.
23. Smith, E.D., *Urinary prognosis in spina bifida*. *J Urol*, 1972. **108**(5): p. 815-7.
24. Lapides, J., et al., *Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease*. *J Urol*, 1972. **107**(3): p. 458-61.
25. Lapides, J., et al., *Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease*. 1972. *J Urol*, 2002. **167**(4): p. 1584-6.
26. McGuire, E.J., et al., *Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients*. *J Urol*, 1981. **126**(2): p. 205-9.
27. Neveus, T., et al., *The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society*. *J Urol*, 2006. **176**(1): p. 314-24.
28. Kaplan, W.E., *Urodynamics of the lower and upper urinary tract*, in *Clinical Pediatric Urology*, L.R.K. A Barry Belman, Stephen A Kramer, Editor. 2002, Martin Dunitz Ltd: London. p. 409-423.
29. Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. *Neurourol Urodyn*, 2002. **21**(2): p. 167-78.
30. Hjalmas, K., *Micturition in infants and children with normal lower urinary tract. A urodynamic study*. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1976(37): p. 1-106.
31. Koff, S.A., *Estimating bladder capacity in children*. *Urology*, 1983. **21**(3): p. 248.
32. Bauer, S.B., et al., *Standardizing terminology in pediatric urology*. *J Pediatr Urol*, 2007. **3**(2): p. 163.
33. Wahl, E.F. and B.M. Churchill, *Detrusor pressure rise in a normal bladder*. *BJU Int*, 2004. **94**(6): p. 901-2.
34. McGuire, E.J., R.D. Cespedes, and H.E. O'Connell, *Leak-point pressures*. *Urol Clin North Am*, 1996. **23**(2): p. 253-62.
35. Bloom, D.A., J.M. Knechtel, and E.J. McGuire, *Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures*. *J Urol*, 1990. **144**(2 Pt 2): p. 430-3; discussion 443-4.
36. Decter, R.M. and L. Harpster, *Pitfalls in determination of leak point pressure*. *J Urol*, 1992. **148**(2 Pt 2): p. 588-91.
37. Lane, T.M. and P.J. Shah, *Leak-point pressures*. *BJU Int*, 2000. **86**(8): p. 942-9.
38. Wan, J., et al., *Stress leak point pressure: a diagnostic tool for incontinent children*. *J Urol*, 1993. **150**(2 Pt 2): p. 700-2.
39. Joseph, D.B., et al., *Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder*. *Pediatrics*, 1989. **84**(1): p. 78-82.

40. Schlager, T.A., M. Clark, and S. Anderson, *Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying*. Pediatrics, 2001. **108**(4): p. E71.
41. Guidoni, E.B., et al., *E. coli virulence factors in children with neurogenic bladder associated with bacteriuria*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(3): p. 376-81.
42. Aslan, A.R. and B.A. Kogan, *Conservative management in neurogenic bladder dysfunction*. Curr Opin Urol, 2002. **12**(6): p. 473-7.
43. Tarcan, T., et al., *Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary?* J Urol, 2001. **165**(2): p. 564-7.
44. Lopez Pereira, P., et al., *[Comparative study of the degree of patient satisfaction in intermittent catheterization with Lofric and polyvinyl chloride catheters]*. Actas Urol Esp, 2001. **25**(10): p. 725-30.
45. Homsy, Y.L., et al., *Effects of oxybutynin on vesicoureteral reflux in children*. J Urol, 1985. **134**(6): p. 1168-71.
46. Franco, I., et al., *Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction*. J Urol, 2005. **173**(1): p. 221-5.
47. de Jong, T.P., et al., *Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(6): p. 889-96.
48. Kaefer, M., et al., *Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1068-71.
49. Lee, J.H., et al., *Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multicenter, observational study*. Korean J Urol, 2014. **55**(12): p. 828-33.
50. Gleason, J.M., et al., *Single center experience with oxybutynin transdermal system (patch) for management of symptoms related to non-neuropathic overactive bladder in children: an attractive, well tolerated alternative form of administration*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(4): p. 753-7.
51. Cartwright, P.C., et al., *Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity*. J Urol, 2009. **182**(4): p. 1548-54.
52. Amark, P., G. Bussman, and S. Eksborg, *Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children*. Eur Urol, 1998. **34**(2): p. 148-53.
53. Ferrara, P., et al., *Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida*. BJU Int, 2001. **87**(7): p. 674-8.
54. Lopez Pereira, P., et al., *[Topical treatment with oxybutynin chloride in neurogenic incontinence]*. Cir Pediatr, 1993. **6**(1): p. 29-31.
55. Massad, C.A., B.A. Kogan, and F.E. Trigo-Rocha, *The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride*. J Urol, 1992. **148**(2 Pt 2): p. 595-7.
56. Goessl, C., et al., *Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia*. Urology, 2000. **55**(3): p. 414-8.
57. Bolduc, S., et al., *The use of tolterodine in children after oxybutynin failure*. BJU Int, 2003. **91**(4): p. 398-401.

58. Cardozo, L., et al., *Efficacy of trosipium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial*. BJU Int, 2000. **85**(6): p. 659-64.
59. Lopez Pereira, P., et al., *Trosipium chloride for the treatment of detrusor instability in children*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1978-81.
60. Frohlich, G., M. Bulitta, and W. Strosser, *Trosipium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trosipium chloride twice daily*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2002. **40**(7): p. 295-303.
61. Halaska, M., et al., *Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trosipium chloride in patients with detrusor instability*. World J Urol, 2003. **20**(6): p. 392-9.
62. Zinner, N., et al., *Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2311-5, quiz 2435.
63. Malhotra, B., et al., *Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder*. J Pediatr Urol, 2012. **8**(4): p. 336-42.
64. Nadeau, G., et al., *Long-term use of solifenacin in pediatric patients with overactive bladder: Extension of a prospective open-label study*. Can Urol Assoc J, 2014. **8**(3-4): p. 118-23.
65. Krane, R.J. and C.A. Olsson, *Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. I. A theory of micturition*. J Urol, 1973. **110**(6): p. 650-2.
66. Abrams, P., et al., *Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1242-51.
67. Schurch, B., K. Yasuda, and A.B. Rossier, *Detrusor bladder neck dyssynergia revisited*. J Urol, 1994. **152**(6 Pt 1): p. 2066-70.
68. Stockamp, K., *Treatment with phenoxybenzamine of upper urinary tract complications caused by intravesical obstruction*. J Urol, 1975. **113**(1): p. 128-31.
69. Austin, P.F., et al., *alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1064-7.
70. Balachandran, A.A. and J.R. Duckett, *The risk and severity of developing symptomatic palpitations when prescribed mirabegron for overactive bladder*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **187**: p. 60-3.
71. Schlager, T.A., et al., *Correlation of periurethral bacterial flora with bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(2): p. 346-50.
72. Mohler, J.L., D.L. Cowen, and R.C. Flanigan, *Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder*. J Urol, 1987. **138**(2): p. 336-40.
73. Schlager, T.A., et al., *Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization*. J Pediatr, 1998. **132**(4): p. 704-8.
74. Carapetis, J.R., et al., *Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections*. Pediatr Infect Dis J, 2001. **20**(3): p. 240-6.

75. Defoor, W., et al., *Safety of gentamicin bladder irrigations in complex urological cases*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1861-4.
76. Wan, J., et al., *Intravesical instillation of gentamicin sulfate: in vitro, rat, canine, and human studies*. Urology, 1994. **43**(4): p. 531-6.
77. de Bessa, J., Jr., et al., *Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux*. J Urol, 2015. **193**(5 Suppl): p. 1772-7.
78. Snodgrass, W.T. and R. Adams, *Initial urologic management of myelomeningocele*. Urol Clin North Am, 2004. **31**(3): p. 427-34, viii.
79. Abrahamsson, K., et al., *Estimation of renal function in children and adolescents with spinal dysraphism*. J Urol, 2008. **179**(6): p. 2407-9.
80. Dharnidharka, V.R., C. Kwon, and G. Stevens, *Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(2): p. 221-6.
81. Eiwegger, T., et al., *Early exposure to latex products mediates latex sensitization in spina bifida but not in other diseases with comparable latex exposure rates*. Clin Exp Allergy, 2006. **36**(10): p. 1242-6.
82. Levy, D.A. and F. Leynadier, *Latex allergy: review of recent advances*. Curr Allergy Rep, 2001. **1**(1): p. 32-8.
83. O'Regan, S., et al., *Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis*. Am J Dis Child, 1986. **140**(3): p. 260-1.
84. Loening-Baucke, V., *Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood*. Pediatrics, 1997. **100**(2 Pt 1): p. 228-32.
85. Clavero Arevalo, M. and J. Toro Trallero, *[Enuresis and encopresis: their relationship]*. An Esp Pediatr, 1993. **39**(4): p. 320-4.
86. Agarwal, S.K., et al., *Outcome analysis of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 980-2.
87. Lindehall, B., et al., *Effect of clean intermittent catheterisation on radiological appearance of the upper urinary tract in children with myelomeningocele*. Br J Urol, 1991. **67**(4): p. 415-9.
88. Kass, E.J., T. McHugh, and A.C. Diokno, *Intermittent catheterization in children less than 6 years old*. J Urol, 1979. **121**(6): p. 792-3.
89. Brin, M.F., *Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology*. Muscle Nerve Suppl, 1997. **6**: p. S146-68.
90. Apostolidis, A., P. Dasgupta, and C.J. Fowler, *Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity*. Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 644-50.
91. Chapple, C. and A. Patel, *Botulinum toxin--new mechanisms, new therapeutic directions?* Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 606-8.
92. Schulte-Baukloh, H., et al., *Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results*. Urology, 2002. **59**(3): p. 325-7; discussion 327-8.

93. Game, X., et al., *Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review*. J Pediatr Urol, 2009. **5**(3): p. 156-64.
94. Cheng, E.Y., et al., *Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial*. J Urol, 1996. **156**(2 Pt 2): p. 761-4.
95. Decter, R.M., P. Snyder, and C. Laudermilch, *Transurethral electrical bladder stimulation: a followup report*. J Urol, 1994. **152**(2 Pt 2): p. 812-4.
96. Kaplan, W.E., *Intravesical electrical stimulation of the bladder: pro*. Urology, 2000. **56**(1): p. 2-4.
97. Schmidt, R.A., B.A. Kogan, and E.A. Tanagho, *Neuroprostheses in the management of incontinence in myelomeningocele patients*. J Urol, 1990. **143**(4): p. 779-82.
98. Trsinar, B. and B. Kraij, *Maximal electrical stimulation in children with unstable bladder and nocturnal enuresis and/or daytime incontinence: a controlled study*. Neurourol Urodyn, 1996. **15**(2): p. 133-42.
99. Bower, W.F., K.H. Moore, and R.D. Adams, *A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urge incontinence*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2420-2.
100. Park, J.M., et al., *External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2383-8.
101. Kiddoo, D.A., et al., *Urethral dilation as treatment for neurogenic bladder*. J Urol, 2006. **176**(4 Pt 2): p. 1831-3; discussion 1834.
102. Lee, M.W. and S.P. Greenfield, *Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy*. Urology, 2005. **65**(3): p. 568-71.
103. Morrisroe, S.N., et al., *Vesicostomy revisited: the best treatment for the hostile bladder in myelodysplastic children?* BJU Int, 2005. **96**(3): p. 397-400.
104. Hutcheson, J.C., et al., *The use of vesicostomy as permanent urinary diversion in the child with myelomeningocele*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2351-3.
105. Queipo Zaragoza, J.A., et al., *[Vesicostomy in children. Our experience with 43 patients]*. Actas Urol Esp, 2003. **27**(1): p. 33-8.
106. Leslie, B., et al., *Long-term followup and time to event outcome analysis of continent catheterizable channels*. J Urol, 2011. **185**(6): p. 2298-302.
107. Bramble, F.J., *The treatment of adult enuresis and urge incontinence by enterocystoplasty*. Br J Urol, 1982. **54**(6): p. 693-6.
108. Mundy, A.R. and T.P. Stephenson, *"Clam" ileocystoplasty for the treatment of refractory urge incontinence*. Br J Urol, 1985. **57**(6): p. 641-6.
109. Soylet, Y., et al., *Quo vadis? Ureteric reimplantation or ignoring reflux during augmentation cystoplasty*. BJU Int, 2004. **94**(3): p. 379-80.
110. Nasrallah, P.F. and H.A. Aliabadi, *Bladder augmentation in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux*. J Urol, 1991. **146**(2 (Pt 2)): p. 563-6.
111. Lopez Pereira, P., et al., *Should we treat vesicoureteral reflux in patients who simultaneously undergo bladder augmentation for neuropathic bladder?* J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2259-61.
112. Lopez Pereira, P., et al., *Enterocystoplasty in children with neuropathic bladders: long-term follow-up*. J Pediatr Urol, 2008. **4**(1): p. 27-31.

113. Lopez Pereira, P., et al., *[Growing up with a bladder augmentation]*. Cir Pediatr, 2007. **20**(4): p. 215-9.
114. Hensle, T.W., et al., *Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol*. BJU Int, 2004. **93**(4): p. 585-7.
115. Gilbert, S.M. and T.W. Hensle, *Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children: a review*. J Urol, 2005. **173**(4): p. 1080-6.
116. Kristjansson, A., T. Davidsson, and W. Mansson, *Metabolic alterations at different levels of renal function following continent urinary diversion through colonic segments*. J Urol, 1997. **157**(6): p. 2099-103.
117. Palmer, L.S., et al., *Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty*. J Urol, 1993. **150**(2 Pt 2): p. 726-9.
118. DeFoor, W., et al., *Bladder calculi after augmentation cystoplasty: risk factors and prevention strategies*. J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1964-6.
119. Metcalfe, P.D., et al., *What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood?* J Urol, 2006. **176**(4 Pt 2): p. 1801-5; discussion 1805.
120. Herschorn, S. and R.J. Hewitt, *Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder*. Urology, 1998. **52**(4): p. 672-8.
121. Scales, C.D., Jr. and J.S. Wiener, *Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature*. J Urol, 2008. **180**(6): p. 2323-9.
122. Metcalfe, P.D. and R.C. Rink, *Bladder augmentation: complications in the pediatric population*. Curr Urol Rep, 2007. **8**(2): p. 152-6.
123. Cartwright, P.C. and B.W. Snow, *Bladder autoaugmentation: early clinical experience*. J Urol, 1989. **142**(2 Pt 2): p. 505-8; discussion 520-1.
124. Hansen, E.L., et al., *Promising long-term outcome of bladder autoaugmentation in children with neurogenic bladder dysfunction*. J Urol, 2013. **190**(5): p. 1869-75.
125. MacNeily, A.E., et al., *Autoaugmentation by detrusor myotomy: its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 2): p. 1643-6; discussion 1646.
126. Rawashdeh, Y.F., et al., *International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children*. Neurourol Urodyn, 2012. **31**(5): p. 615-20.
127. Kryger, J.V., R. Gonzalez, and J.S. Barthold, *Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence*. J Urol, 2000. **163**(1): p. 256-63.
128. Scott, F.B., W.E. Bradley, and G.W. Timm, *Treatment of urinary incontinence by implantable prosthetic sphincter*. Urology, 1973. **1**(3): p. 252-9.
129. Simeoni, J., et al., *Artificial urinary sphincter implantation for neurogenic bladder: a multi-institutional study in 107 children*. Br J Urol, 1996. **78**(2): p. 287-93.
130. Herndon, C.D., et al., *The Indiana experience with artificial urinary sphincters in children and young adults*. J Urol, 2003. **169**(2): p. 650-4; discussion 654.
131. Lopez Pereira, P., et al., *Artificial urinary sphincter: 11-year experience in adolescents with congenital neuropathic bladder*. Eur Urol, 2006. **50**(5): p. 1096-101; discussion 1101.

132. Spiess, P.E., et al., *Is an artificial sphincter the best choice for incontinent boys with Spina Bifida? Review of our long term experience with the AS-800 artificial sphincter.* Can J Urol, 2002. **9**(2): p. 1486-91.
133. Catti, M., et al., *Artificial urinary sphincter in children--voiding or emptying? An evaluation of functional results in 44 patients.* J Urol, 2008. **180**(2): p. 690-3; discussion 693.
134. Corbett, P., et al., *Peristeen integrated transanal irrigation system successfully treats faecal incontinence in children.* J Pediatr Urol, 2014. **10**(2): p. 219-22.
135. Meuli, M., et al., *The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery.* J Pediatr Surg, 1997. **32**(3): p. 448-52.
136. Heffez, D.S., et al., *The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury.* Neurosurgery, 1990. **26**(6): p. 987-92.
137. Stiefel, D., A.J. Copp, and M. Meuli, *Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero.* J Neurosurg, 2007. **106**(3 Suppl): p. 213-21.
138. Selcuki, M., S. Manning, and M. Bernfield, *The curly tail mouse model of human neural tube defects demonstrates normal spinal cord differentiation at the level of the meningomyelocele: implications for fetal surgery.* Childs Nerv Syst, 2001. **17**(1-2): p. 19-23.
139. Correia-Pinto, J., et al., *In utero meconium exposure increases spinal cord necrosis in a rat model of myelomeningocele.* J Pediatr Surg, 2002. **37**(3): p. 488-92.
140. Heffez, D.S., et al., *Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism.* Neurosurgery, 1993. **32**(6): p. 1005-10.
141. Housley, H.T., et al., *Creation of myelomeningocele in the fetal rabbit.* Fetal Diagn Ther, 2000. **15**(5): p. 275-9.
142. Meuli, M., et al., *In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida.* Nat Med, 1995. **1**(4): p. 342-7.
143. Meuli, M., et al., *Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep.* J Pediatr Surg, 1995. **30**(7): p. 1028-32; discussion 1032-3.
144. Adzick, N.S., et al., *A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele.* N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 993-1004.
145. Holmes, N.M., et al., *Fetal intervention for myelomeningocele: effect on postnatal bladder function.* J Urol, 2001. **166**(6): p. 2383-6.
146. Meuli, M. and U. Moehrlen, *Fetal surgery for myelomeningocele: a critical appraisal.* Eur J Pediatr Surg, 2013. **23**(2): p. 103-9.
147. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children.* Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.
148. C. Rodrigo Gonzalo de Liria, M.M.H., M. Azuara Robes, *Infección urinaria, in Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la EAP.* 2008. p. 125-134.
149. Lopez Pereira, P., M.J. Martinez Urrutia, and E. Jaureguizar, *[A new method for assessing sphincter resistance, in patients with low compliant bladder].* Actas Urol Esp, 1996. **20**(3): p. 274-9.
150. Lopez Pereira, P., et al., *Can urodynamic studies predict bladder behaviour changes after artificial urinary sphincter implantation?* J Pediatr Urol, 2005. **1**(6): p. 397-401.

151. Dik, P., et al., *Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients*. Eur Urol, 2006. **49**(5): p. 908-13.
152. Rickwood, A.M., *Assessment and conservative management of the neuropathic bladder*. Semin Pediatr Surg, 2002. **11**(2): p. 108-19.
153. Subramaniam, R., *Neurogenic bladder dysfunction in children*, in *Pediatric Urology Web Book*, R. Subramaniam, Editor. 2014, European Society for Paediatric Surgery. p. 193-203.
154. Thorup, J., F. Biering-Sorensen, and D. Cortes, *Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up*. BJU Int, 2011. **107**(6): p. 994-9.
155. Spier, J. and F. Hopner, *Causes of death in 31 newborn infants with myelomeningoceles*. Prog Pediatr Surg, 1979. **13**: p. 85-8.
156. Singhal, B. and K.M. Mathew, *Factors affecting mortality and morbidity in adult spina bifida*. Eur J Pediatr Surg, 1999. **9 Suppl 1**: p. 31-2.
157. Greig, J.D., D.G. Young, and A.F. Azmy, *Follow-up of spina bifida children with and without upper renal tract changes at birth*. Eur J Pediatr Surg, 1991. **1**(1): p. 5-9.
158. Lawrenson, R., et al., *Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction*. Neuroepidemiology, 2001. **20**(2): p. 138-43.
159. Woodhouse, C.R., *Myelomeningocele in young adults*. BJU Int, 2005. **95**(2): p. 223-30.
160. Lewis, M.A., et al., *Investigative techniques and renal parenchymal damage in children with spina bifida*. Eur J Pediatr Surg, 1994. **4 Suppl 1**: p. 29-31.
161. Little, D.M., et al., *Renal transplantation in patients with spina bifida*. Urology, 1994. **44**(3): p. 319-21.
162. Olandoski, K.P., V. Koch, and F.E. Trigo-Rocha, *Renal function in children with congenital neurogenic bladder*. Clinics (Sao Paulo), 2011. **66**(2): p. 189-95.
163. Edelstein, R.A., et al., *The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy*. J Urol, 1995. **154**(4): p. 1500-4.
164. Teichman, J.M., et al., *An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention*. J Urol, 1994. **152**(2 Pt 2): p. 807-11.
165. Hopps, C.V. and K.A. Kropp, *Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup*. J Urol, 2003. **169**(1): p. 305-8.
166. Kessler, T.M., et al., *Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele*. Neurourol Urodyn, 2006. **25**(7): p. 758-62.
167. Lopez Pereira, P., et al., *[Are there a neuro-urological symptomatology improvement after spinal cord untethering?]*. Cir Pediatr, 1996. **9**(2): p. 81-4.
168. Flanigan, R.C., D.P. Russell, and J.W. Walsh, *Urologic aspects of tethered cord*. Urology, 1989. **33**(1): p. 80-2.
169. Khoury, A.E., et al., *Occult spinal dysraphism: clinical and urodynamic outcome after division of the filum terminale*. J Urol, 1990. **144**(2 Pt 2): p. 426-8; discussion 428-9, 443-4.

170. Sidi, A.A., W. Peng, and R. Gonzalez, *Vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia: natural history and results of treatment*. J Urol, 1986. **136**(1 Pt 2): p. 329-31.
171. van Gool, J.D., P. Dik, and T.P. de Jong, *Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele*. Eur J Pediatr, 2001. **160**(7): p. 414-20.
172. DeLair, S.M., et al., *Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors*. J Spinal Cord Med, 2007. **30 Suppl 1**: p. S30-4.
173. Kanaheswari, Y., et al., *Predictors of parenting stress in mothers of children with spina bifida*. Spinal Cord, 2011. **49**(3): p. 376-80.
174. Klose, A.G., C.K. Sackett, and H.G. Mesrobian, *Management of children with myelodysplasia: urological alternatives*. J Urol, 1990. **144**(6): p. 1446-9.
175. Woo, J., et al., *Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(2): p. 274-7.
176. Harris, C.F., et al., *Appendicovesicostomy: the mitrofanoff procedure-a 15-year perspective*. J Urol, 2000. **163**(6): p. 1922-6.
177. Sutherland, R.S., et al., *Clean intermittent catheterization in boys using the LoFric catheter*. J Urol, 1996. **156**(6): p. 2041-3.
178. Filler, G., et al., *Prevention of chronic kidney disease in spina bifida*. Int Urol Nephrol, 2012. **44**(3): p. 817-27.
179. Whiteneck, G.G., et al., *Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago*. Paraplegia, 1992. **30**(9): p. 617-30.
180. Bolon, M.K., et al., *The magnitude of the association between fluoroquinolone use and quinolone-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae may be lower than previously reported*. Antimicrob Agents Chemother, 2004. **48**(6): p. 1934-40.
181. Ena, J., et al., *Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant Escherichia coli*. J Urol, 1995. **153**(1): p. 117-20.
182. Lepelletier, D., et al., *Escherichia coli: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(3): p. 548-52.
183. Casey, J.T., et al., *Infectious complications in patients with chronic bacteriuria undergoing major urologic surgery*. Urology, 2010. **75**(1): p. 77-82.
184. Dilks, S.A., et al., *Frequency and correlates of bacteriuria among children with neurogenic bladder*. South Med J, 1993. **86**(12): p. 1372-5.
185. Schlager, T.A., et al., *Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history*. J Pediatr, 1995. **126**(3): p. 490-6.
186. Worley, G., et al., *Acute abdominal symptoms and signs in children and young adults with spina bifida: ten years' experience*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(9): p. 1381-6.
187. Madden-Fuentes, R.J., et al., *Variation in definitions of urinary tract infections in spina bifida patients: a systematic review*. Pediatrics, 2013. **132**(1): p. 132-9.
188. Ottolini, M.C., et al., *Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization*. J Pediatr, 1995. **127**(3): p. 368-72.
189. Leonardo, C.R., et al., *Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(11): p. 1891-6.

190. Brem, A.S., et al., *Long-term renal risk factors in children with meningomyelocele*. J Pediatr, 1987. **110**(1): p. 51-5.
191. Khoury A. E, A.R., Churchill B.M, McLLorie G.A, *Management of vesicoureteric reflux in myelomeningocele (MMC) patients*. , A.A.o.P. Meeting, Editor. 1995: San Francisco, California.
192. Geraniotis, E., S.A. Koff, and B. Enrile, *The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction*. J Urol, 1988. **139**(1): p. 85-6.
193. Kasabian, N.G., et al., *The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration*. Am J Dis Child, 1992. **146**(7): p. 840-3.
194. Lopez Pereira, P., M.J. Martinez Urrutia, and E. Jaureguizar, *[Treatment of vesicoureteral reflux in low compliance bladder]*. Actas Urol Esp, 1995. **19**(9): p. 692-8.
195. Koff, S.A., *Relationship between dysfunctional voiding and reflux*. J Urol, 1992. **148**(5 Pt 2): p. 1703-5.
196. Cohen, R.A., et al., *Renal scarring and vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia*. J Urol, 1990. **144**(2 Pt 2): p. 541-4; discussion 545.
197. Snodgrass, W., *Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children*. Urology, 1991. **38**(4): p. 341-4.
198. Snow-Lisy, D.C., E.B. Yerkes, and E.Y. Cheng, *Update on the Urologic Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood*. J Urol, 2015.
199. Koff, S.A., M.R. Gigax, and V.R. Jayanthi, *Nocturnal bladder emptying: a simple technique for reversing urinary tract deterioration in children with neurogenic bladder*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1629-31; discussion 1632.
200. Park, J.M., et al., *Oxybutynin chloride inhibits proliferation and suppresses gene expression in bladder smooth muscle cells*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1110-4.
201. Buyse, G., et al., *Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self)catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy*. Eur J Pediatr Surg, 1995. **5 Suppl 1**: p. 31-4.
202. Buyse, G., et al., *Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction*. J Urol, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1084-7; discussion 1092.
203. Haferkamp, A., et al., *Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients*. Spinal Cord, 2000. **38**(4): p. 250-4.
204. Buyse, G., et al., *Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism*. J Urol, 1998. **160**(3 Pt 1): p. 892-6.
205. Kim, Y., et al., *Antimuscarinic agents exhibit local inhibitory effects on muscarinic receptors in bladder-afferent pathways*. Urology, 2005. **65**(2): p. 238-42.
206. De Wachter, S. and J.J. Wyndaele, *Intravesical oxybutynin: a local anesthetic effect on bladder C afferents*. J Urol, 2003. **169**(5): p. 1892-5.
207. Anderson, R.U., et al., *Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence*. OROS Oxybutynin Study Group. J Urol, 1999. **161**(6): p. 1809-12.

208. Amend, B., et al., *Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects*. Eur Urol, 2008. **53**(5): p. 1021-8.
209. Schulte-Baukloh, H., et al., *Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder*. BJU Int, 2002. **90**(7): p. 716-20.
210. Husmann, D.A., et al., *Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation*. J Urol, 2004. **171**(1): p. 376-80.
211. Snodgrass, W., et al., *Comparing outcomes of slings with versus without enterocystoplasty for neurogenic urinary incontinence*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2709-14; discussion 2714-6.
212. Lendvay, T.S., et al., *Augmentation cystoplasty rates at children's hospitals in the United States: a pediatric health information system database study*. J Urol, 2006. **176**(4 Pt 2): p. 1716-20.
213. Wu, H.Y., L.S. Baskin, and B.A. Kogan, *Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment*. J Urol, 1997. **157**(6): p. 2295-7.
214. Helmy, T.E. and A.T. Hafez, *Vesicouretral reflux with neuropathic bladder: studying the resolution rate after ileocystoplasty*. Urology, 2013. **82**(2): p. 425-8.
215. Misseri, R., D.H. Rosenbaum, and R.C. Rink, *Reflux in cystoplasties*. Arch Esp Urol, 2008. **61**(2): p. 213-7.
216. Krishna, A. and D.C. Gough, *Evaluation of augmentation cystoplasty in childhood with reference to vesico-ureteric reflux and urinary infection*. Br J Urol, 1994. **74**(4): p. 465-8.
217. Simforoosh, N., et al., *Is ureteral reimplantation necessary during augmentation cystoplasty in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux?* J Urol, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1439-41.
218. Luangkhot, R., B.C. Peng, and J.G. Blaivas, *Ileocecocystoplasty for the management of refractory neurogenic bladder: surgical technique and urodynamic findings*. J Urol, 1991. **146**(5): p. 1340-4.
219. McInerney, P.D., et al., *The role of urodynamic studies in the evaluation of patients with augmentation cystoplasties*. Br J Urol, 1995. **76**(4): p. 475-8.
220. Arian, N., et al., *Outcome of augmentation sigmoidocystoplasty in children with neurogenic bladder*. Urol Int, 2000. **64**(2): p. 82-5.
221. Chartier-Kastler, E.J., et al., *Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients*. Spinal Cord, 2000. **38**(8): p. 490-4.
222. Quek, M.L. and D.A. Ginsberg, *Long-term urodynamics followup of bladder augmentation for neurogenic bladder*. J Urol, 2003. **169**(1): p. 195-8.
223. Metcalfe, P.D., et al., *Spontaneous bladder perforations: a report of 500 augmentations in children and analysis of risk*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1466-70; discussion 1470-1.
224. Soergel, T.M., et al., *Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder*. J Urol, 2004. **172**(4 Pt 2): p. 1649-51; discussion 1651-2.
225. Shokeir, A.A., et al., *Late malignancy in bowel segments exposed to urine without fecal stream*. Urology, 1995. **46**(5): p. 657-61.

226. Higuchi, T.T., et al., *Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy*. J Urol, 2010. **184**(6): p. 2492-6.
227. Levesque, P.E., et al., *Ten-year experience with the artificial urinary sphincter in children*. J Urol, 1996. **156**(2 Pt 2): p. 625-8.
228. Kryger, J.V., G. Leveson, and R. Gonzalez, *Long-term results of artificial urinary sphincters in children are independent of age at implantation*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2377-9.
229. Castera, R., et al., *10-Year experience with artificial urinary sphincter in children and adolescents*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2373-6.
230. Hafez, A.T., et al., *A single-centre long-term outcome analysis of artificial urinary sphincter placement in children*. BJU Int, 2002. **89**(1): p. 82-5.
231. Gonzalez, R., F.G. Merino, and M. Vaughn, *Long-term results of the artificial urinary sphincter in male patients with neurogenic bladder*. J Urol, 1995. **154**(2 Pt 2): p. 769-70.
232. Kryger, J.V., et al., *The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year follow-up in a paediatric population*. BJU Int, 1999. **83**(9): p. 1026-31.
233. de Badiola, F.I., et al., *Influence of preoperative bladder capacity and compliance on the outcome of artificial sphincter implantation in patients with neurogenic sphincter incompetence*. J Urol, 1992. **148**(5): p. 1493-5.
234. Kronner, K.M., et al., *Artificial urinary sphincter in the treatment of urinary incontinence: preoperative urodynamics do not predict the need for future bladder augmentation*. J Urol, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1093-5; discussion 1103.
235. Moore, C., B.A. Kogan, and A. Parekh, *Impact of urinary incontinence on self-concept in children with spina bifida*. J Urol, 2004. **171**(4): p. 1659-62.
236. Almodhen, F., et al., *Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1479-82.
237. Verhoef, M., et al., *High prevalence of incontinence among young adults with spina bifida: description, prediction and problem perception*. Spinal Cord, 2005. **43**(6): p. 331-40.
238. Saadai, P. and D.L. Farmer, *Fetal surgery for myelomeningocele*. Clin Perinatol, 2012. **39**(2): p. 279-88.
239. Holzbeierlein, J., et al., *The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation*. J Urol, 2000. **164**(4): p. 1336-9.
240. Fauza, D.O., et al., *Neural stem cell delivery to the spinal cord in an ovine model of fetal surgery for spina bifida*. Surgery, 2008. **144**(3): p. 367-73.
241. Saadai, P., et al., *Prenatal repair of myelomeningocele with aligned nanofibrous scaffolds-a pilot study in sheep*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(12): p. 2279-83.
242. Kohl, T., et al., *Percutaneous fetoscopic patch coverage of experimental lumbosacral full-thickness skin lesions in sheep*. Surg Endosc, 2003. **17**(8): p. 1218-23.
243. Pedreira, D.A., et al., *Gasless fetoscopy: a new approach to endoscopic closure of a lumbar skin defect in fetal sheep*. Fetal Diagn Ther, 2008. **23**(4): p. 293-8.
244. Aaronson, O.S., et al., *Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study*. Pediatr Neurosurg, 2002. **36**(2): p. 85-9.

ÍNDICES DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Diagnóstico ecográfico (a) y hallazgo postnatal de MM (b).....	6
2. Diferencia entre mielomeningocele (a) y meningocele (b).....	7
3. Mielografía que muestra un tabique óseo que divide la médula en 2 hemimédulas	8
4. Agenesia sacra.....	8
5. Esquema del proceso de neurulación.....	11
6. Esquema de la innervación del TUI.....	16
7. Tipos de disfunción vésico-esfinteriana.....	20
8. RMN de un paciente de 8 años que muestra médula anclada.....	21
9. Parámetros de la curva de flujo.....	23
10. Tipos de curvas de flujo.....	24
11. Cistomanometría de llenado y estudio de presión flujo.....	28
12. Estudio urodinámico con CNI en una vejiga hiperactiva.....	29
13. Vejiga de baja acomodación.....	30
14. Estudio urodinámico que recoge la contracción abdominal para el vaciado (prensa abdominal) y la ausencia de contracción del detrusor.....	31
15. Mejoría urodinámica y desaparición de las CNI tras 1 año de tratamiento.....	34
16. DMSA que muestra cicatrices bilaterales en paciente con VN.....	39
17. CUMS que muestra vejiga diverticular y RVU de alto grado a RI.....	40
18. Esquema de la inyección en cuello.....	46
19. Vesicostomía según técnica de Lapedes.....	47
20. Constrictor periuretral.....	51
21. Esfínter artificial modelo AMS-800. Colocación en cuello vesical.....	52
22. Irrigador transanal Peristeen.....	54
23. Aparato de urodinamia. Realización de cistomanometría de llenado.....	64
24. a) Transductores de membrana montados sobre la sonda, b) Transductor externo, c) Sondas rectales.....	65
25. Representación sobre la colocación de las sondas y electrodos.....	66

ÍNDICE DE TABLAS

1. Distribución de los receptores en el TUI.....	14
2. Sexo y edad al inicio del seguimiento.....	84
3. Etiología de la VN.....	85
4. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio del seguimiento en los 3 grupos.....	86
5. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio según edad de inicio del tratamiento antes o después del año de vida.....	86
6. Alteraciones ecográficas al inicio del seguimiento.....	87
7. CUMS al inicio del seguimiento ($p=0,154$).....	88
8. Función renal al inicio del seguimiento ($p>0,05$).....	88
9. Continencia al inicio del seguimiento.....	89
10. Inicio del tratamiento conservador ($p=0,001$).....	89
11. Edad de inicio, complicaciones y cumplimiento por grupos.....	90
12. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio del CI	91
13. RVU al inicio del CI en los 3 grupos ($p>0,05$).....	92
14. Edad de inicio, efectos secundarios y cumplimiento.....	93
15. Disfunción vésico-esfinteriana al inicio del tratamiento farmacológico.....	94
16. Esta tabla muestra la diferencia entre la continencia real y la esperada en cada grupo al inicio del tratamiento farmacológico.....	95
17. Distribución de las AV aisladas o asociadas a EA en los 3 grupos.....	95
18. Edad de la realización de AV aislada ($p=0,01$) y asociada a EA ($p=0,02$) en los 3 grupos.	96
19. Segmento empleado en la AV en los 3 grupos.....	96
20. Disfunción vésico-esfinteriana en el momento de la AV ($p=0,02$).....	97
21. RVU y alteraciones ecográficas en el momento de la AV ($P=0,02$).....	98
22. Función renal en el momento de la AV.....	99
23. Distribución de los EA, asociados o no a AV. Edad a la que se colocaron en los tres grupos ($p=0,2$).....	100
24. Disfunción vésico-esfinteriana en el momento de la colocación del EA	101
25. RVU, alteraciones ecográficas y cicatrices en el momento de la colocación del EA.....	101
26. Procedimientos quirúrgicos realizados en cada grupo ($p>0,05$).....	103

27. Distribución de los episodios de PNA en los 3 grupos ($p=0,05$).....	104
28. Distribución de la incidencia de RVU en los pacientes con uno o más Episodios de PNA y en los pacientes sin PNA en los 3 grupos y en el total.....	106
29. Insuficiencia renal y presencia de cicatrices renales en la última revisión	107
30. Disfunción vésico-esfinteriana al final del seguimiento excluyendo aquellos con AV y/o EA ($p=0,041$).....	109
31. Distribución de pacientes incontinentes y pacientes que rechazan la intervención para lograr la continencia en los 3 grupos.....	109
32. Edad de inicio del seguimiento, CI y medicación en el grupo de pacientes remitidos y el de Madrid.....	110
33. Incidencia de RVU ($p=0,035$), alteraciones ecográficas y cicatrices renales ($p>0,05$) en los pacientes remitidos respecto a los pacientes de Madrid.	111
34. Distribución de procedimientos quirúrgicos y número de pacientes intervenidos en ambos grupos.....	112

ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. La necesidad de EA va creciendo al aumentar el grupo de edad.....	100
2. Distribución de pacientes intervenidos por grupos.....	103
3. Distribución de los episodios infecciosos por grupos.....	105
4. Distribución del número de pacientes con infecciones múltiples en cada grupo.....	105
5. Distribución de la presencia de cicatrices renales (DMSA) en los 3 grupos)	108

